

Aus der Fett- und Stoffwechselambulanz
(Leiter: Prof. Dr. W. Schwartzkopff)
an der Abt.: Medizinische Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg

VERHALTEN DES WACHSTUMSHORMONS NACH
PARENTERALER GABE VON FETT UND/ODER
GLUKOSE BEI NORMO- UND HYPERLIPOPROTEINÄMIKERN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Helke Hoffmann

aus Breslau

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Fett- und Stoffwechselambulanz (Leiter: Prof. Dr. W.
Schwartzkopff) an der Abt.: Medizinische Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg

VERHALTEN DES WACHSTUMSHORMONS NACH
PARENTERALER GABE VON FETT UND/ODER
GLUKOSE BEI NORMO- UND HYPERLIPOPROTEINÄMIKERN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helke Hoffmann

aus
Breslau

Referent: Prof.Dr.W. S c h w a r t z k o p f f

Korreferent: Prof.Dr.H.-J. Q u a b b e



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 1.12.1978

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Versuchsanordnung und Fragestellung	7
III. Untersuchungsgut und Methode	9
IV. Ergebnisse Teil I	19
V. Ergebnisse Teil II	35
VI. Signifikanztabellen	71
VII. Diskussion	74
VIII. Zusammenfassung	92
IX. Literaturverzeichnis	94

APKÜRZUNGEN

NLP	=	Normolipoproteinämie bzw.-ämiker
HLP	=	Hyperlipoproteinämie bzw.-ämiker
STH	=	Wachstumshormon (Somatotropes Hormon)
IMI	=	Immunologisch meßbares Insulin
BZ	=	Blutzucker = Glukose
i.v.GTT	=	intravenöser Glukosetoleranztest
FFS	=	Freie Fettsäuren
TG	=	Triglyzeride
TL	=	Totallipide
KG	=	Körpergewicht
PLV	=	Plasmavolumen
EZF	=	Extrazellularflüssigkeit

ABBILDUNGEN und TABELLEN

Seite

Abb.1:	Regulation des Wachstumshormons	<u>2</u>
Abb.2:	Mittelwert von 10 STH-Standardkurven mit Abweichungen	<u>17</u>
Abb.3:	Mittelwert von 10 Insulin-Standardkurven mit Abweichungen	<u>18</u>
Abb.4:	Verhalten des Wachstumshormons und der freien Fettsäuren bei Normo- und Hyperlipoproteinämikern unter Berücksichtigung der Triglyzeridkonzentrationen	<u>20</u>
Abb.5:	Verhalten des Blutzuckers, des Insulins und der Glukose bei Normo- und Hyperlipoproteinämikern unter Berücksichtigung der Triglyzeridkonzentrationen	<u>21</u>
Abb.6:	Verlauf von Glukose, FFS, STH und Insulin bei 12 Normolipoproteinämikern (K I); STH-Typ A (n=5) und STH-Typ B (n=7)	<u>24</u>
Abb.7:	Abnahme der TL, TG, prä- β -Lipoproteine und des Cholesterins in mg% nach i.v. Glukose bei Probanden mit Normolipoproteinämie	<u>28</u>
Abb.8:	Verhalten der Mengen an TL, TG und prä- β -Lipoproteinen im Plasmavolumen nach i.v. Glukose bei 12 Normolipoproteinämikern	<u>29</u>

- Abb.9: Abnahme der TL, TG, prä- β -Lipoproteine und des Cholesterins in % nach i.v.Glukose bei Probanden mit Normolipoproteinämie 31
- Abb.10: Abstromrate (k%/min) der Triglyzeride bei Normo- (K IV) und Hyperlipoproteinämikern (K V) nach 0,1 g Intralipid/kg KG 38
—
Die Abb.enthält auch die Zustromraten für die prä- β -Lipoproteine
- Abb.11: Abstrom der exogenen Triglyzeride nach 0,1 g Intralipid/kg KG bei den Normo- und Hyperlipoproteinämikern (K I, II, III), unterteilt in STH-Typ A und STH-Typ B (150 Min. vor dem Fett-Toleranztest wurde ein i.v.GTT durchgeführt) 39
- Abb.12: Verlauf von STH, FFS, Glukose und Insulin bei Normo- (K IV) und Hyperlipoproteinämikern (K V), die aus schließlich Intralipid erhalten hatten 43
—
- Abb.13: Verhalten der prä- β -Lipoproteine, der Triglyzeride und der Totallipide nach dem Fett-Toleranztest bei Normo-(K V) und Hyperlipoproteinämikern (K V) 44
—
- Abb.14: Verhalten von FFS, STH und Insulin bei Normolipoproteinämikern (K I und K II), nach i.v.GTT und i.v.Fett-Toleranztest, STH-Typ A und STH-Typ B 49
—

Abb.15: Verhalten der Glukose, der Triglyzeride und der prä- β -Lipoproteine nach i.v.GTT und i.v.Fett-Toleranztest bei Normolipoproteinämikern (K II), STH-Typ A und STH-Typ B	<u>50</u>
Abb.16: Verhalten von Insulin, Glukose, der prä- β -Lipoproteine und der Triglyzeride nach i.v. Gabe von Glukose und Intralipid bei Hyperlipoproteinämikern (K III), links: STH-Typ A, rechts: STH-Typ B	<u>51</u>
Abb.17: Verlauf von STH und FFS nach alleiniger Glukosegabe (K I) bzw. nach Glukose- und Intralipid-Gabe (K II und K III) bei STH-Typ A	<u>62</u>
Abb.18: Verlauf von STH und FFS nach alleiniger Glukosegabe (K I) bzw. nach Glukose- und Intralipid-Gabe (K II und K III) bei STH-Typ B	<u>63</u>
Tab.1: Stimulierende und supprimierende Faktoren der Sekretion des Wachstumshormons	<u>3</u>
Tab.2: Mittleres Lebensalter, Größe und prozentuale Abweichung des Körpergewichtes vom Idealgewicht bei Normo- und Hyperlipoproteinämikern	<u>10</u>
Tab.3: Basalwerte von IMI, Glukose, STH, FFS sowie Glukoseelimination und KG in % des Idealgewichts in Abhängigkeit zur Höhe der Triglyzeridkonzentration.	<u>22</u>

Tab.4:	Basalwerte für das KG, die Totallipide, die Triglyzeride, die prä- β -Lipoproteine und die freien Fettsäuren bei Normo- und Hyperlipoproteinämikern der Kollektive K I - V (Dimension: Menge im Plasmavolumen)	<u>30</u>
Tab.5:	Vergleichskollektiv K I: Absolutmenge nach i.v.Applikation von Glukose (0,33 g/kg KG), berechnet aus den Flächenintegralen (Dimension: Menge/min/m ² Körperoberfläche)	<u>33</u> u. <u>52</u>
Tab.6:	Daten für die TL, TG und prä- β -Ausgangswerte, die applizierte Dosis und den Intralipid-Schwund in g bzw. in % der Intralipid-Dosis unter der Fettapplikation sowie für den TG-Abstrom (k% /min bzw. mg%/min, die prä- β -Lipoprotein- und die FFS-Zuströmrates bei NLP und HLP	<u>36</u>
Tab.7:	Kollektiv K IV (NLP) und K V (HL:) :Absolutmengen nach ausschließlicher Gabe von Intralipid (0,1 g/kg KG i.v.), berechnet aus den Flächenintegralen (Dimension: Menge/g/min/m ² Körperoberfläche)	<u>45</u>
Tab.8:	Kollektiv K II: Absolutmengen nach i.v. Applikation von Glukose (0,33 g/kg KG) und Intralipid (0,1 g/kg KG) berechnet aus den Flächenintegralen (Dimension: Menge/min/m ² Körperoberfläche)	<u>51</u>
Tab.9:	Kollektiv K III: Absolutmengen nach Glukosegabe (Phase I) und nach Fettgabe (Phase II) berechnet aus den Flächenintegralen (Dimension: Menge/min/m ² Körperoberfläche)	<u>64</u>

Tab.10:	Bildungsrate von BZ, IMI, STH und FFS bei STH-Typ A und B nach i.v.Gabe von Glukose (Phase I = 0-150 Min.) sowie Intralipid® (Phase II = 151-250 Min.) K I = Vergleichskollektiv: NLP: i.v.Glukose KII = NLP: i.v.Glukose + Intralipid® KIII= HLP: i.v.Glukose + i.v.Intralipid®	<u>65</u>
Tab.11:	Signifikanztabelle für den Vergleich der Basalwerte von IMI, Glukose, STH und FFS sowie der Glukoseeliminationsrate K _{el} /min von übergewichtigen NLP und HLP zu normgewichtigen NLP	<u>71</u>
Tab.12:	Signifikanztabelle für das STH und die FFS bei den Kollektiven K I - K V, verglichen werden die Daten aus Phase I mit denen aus Phase II	<u>72</u>
Tab.13:	Signifikanztabelle für das Verhalten des STH und der FFS nach Glukose- und Fettgabe bei NLP und HLP. Bezugswerte sind die Daten von Kollektiv K I, das nur Glukose erhielt	<u>73</u>
Tab.14:	STH-Mengen pro 24 Std. geschätzt aus der Bildungsrate (ng/min/m ²) und aus dem Volumen der Extrazellulärflüssigkeit	<u>83</u>
Tab.15:	Insulin/Glukose-Index in mE/g bei NLP und HLP nach einem i.v.GTT allein bzw. bei nachfolgender Intralipidgabe	<u>87</u>

I. EINLEITUNG

Das Wachstumshormon (STH), ein Polypeptidhormon der acidophilen, somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens, gehört zu den nicht glandotropen Hormonen, das heißt, es greift ohne Zwischenschaltung einer sogenannten "Zielscheibendrüse" direkt in den peripheren Stoffwechsel ein. Seine Sekretion wird vom Hypothalamus aus mit Hilfe der "Releasing"-Faktoren gesteuert (86). Neben einem in der Eminencia mediana gebildeten "growth-hormone-releasing"-Faktor, der über das Pfortadersystem des Hypophysenstiels in die Hypophyse gelangt (1), wurde 1973 auch ein "growth-hormone-release-inhibiting"-Faktor gefunden (11, 35). Dieses Somatostatin, ebenfalls ein Polypeptid, setzt die STH- und Glucagon-Inkretion beim Gesunden, beim Diabetiker (27) und beim Patienten mit Akromegalie herab und hebt die Wirkung aller bekannter Stimuli auf die STH-Sekretion auf (71).

Die Regulation des Wachstumshormons unterliegt einer Vielzahl verschiedener Stimuli, die erhebliche Schwankungen der STH-Inkretion im Laufe des Tages bedingen. Im Gegensatz zum ACTH besteht beim STH kein physiologischer Tagesrhythmus. Eine regelhafte Erhöhung ließ sich jedoch während des Schlafes feststellen, wobei die höchsten Werte dem Beginn des Tiefschlafes zugeordnet werden konnten (69). Die auf die Regulation des Wachstumshormons durch Vermittlung des limbischen Systems und hypothalamischer Zentren fördernd oder hemmend einwirkenden Impulse sind in Abb.1 und Tab.I dargestellt.

Regulation der Wachstumshormonsekretion beim Menschen

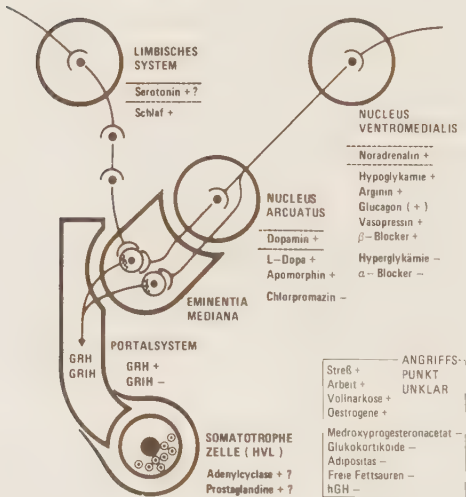


Abb.1: Regulation des Wachstumshormons (nach K.v.WERDER) (100)

Tab.1 STIMULATION

1.	Hypoglycaemie
a)	Insulin
b)	Raschheit des BZ-Abfalles
c)	intracelluläre Glucopenie
	2-Deoxy-D-Glucose
2.	Arginin
3.	niedrige FFS-Konzentration
4.	α -Rezeptor-Stimulatoren
5.	β -Rezeptor-Blocker
6.	Fasten
7.	körperliche Arbeit
8.	Oestrogene
9.	L-Dopa
10.	Vasopressin
11.	Streß
a)	chirurgische Eingriffe
b)	Trauma
c)	körperliche Belastung
d)	seelische Belastung
e)	Pyrogene
12.	Hemmung der Großhirnaktivität
a)	Schlaf
b)	Vollnarkose

INHIBITION

1.	Hyperglycaemie
2.	erhöhte FFS-Konzentration
3.	α -Rezeptoren-Blocker
4.	β -Rezeptor-Stimulatoren
5.	Reserpin
6.	Hypothyreose
7.	Adipositas
8.	Gestagene
9.	Hypercorticismus
10.	Somatostatin

Stimulierende und inhibierende
Faktoren der Sekretion des Wachstums-
hormons.

Das Wachstumshormon ist für ein normales Körperwachstum verantwortlich; es wirkt hierbei nicht direkt, sondern über Aktivierung des Somatomedins, eines in der Leber gebildeten Peptids (102, 16).

Die Bedeutung des Wachstumshormons im intermediären Stoffwechsel scheint im wesentlichen in einer Stabilisierung der Glukosehomoeostase und der Proteinsynthese zu liegen. Synergistisch zum Insulin erhöht es den intrazellulären Proteingehalt (99, 96), woraus seine anabole Wirkung resultiert. Antagonistisch zum Insulin erhöht es die Blutglukose durch Hemmung des Glukosetransportes in die Zelle, es wirkt somit diabetogen (74). Ebenfalls antagonistisch zum Insulin steigert es durch Aktivierung der intrazellulären Lipase die Lipolyse im Fettgewebe, was zum Anstieg der freien Fettsäuren (FFS) im Serum führt. Diese können vom Muskel zur Energiegewinnung herangezogen werden. Sie hemmen ihrerseits die Glukoseaufnahme in die Zelle und unterstützen damit indirekt den diabetogen Effekt des Wachstumshormons (12, 42, 72, 99, 103).

Aus seinem Verhalten im intermediären Stoffwechsel lassen sich die zur Zeit verwendeten Provokations- und Suppressions- teste ableiten. Bei Kalorienmangel und Unterernährung (18, 30, 36, 39, 58, 78) und unter Streßbedingungen (28, 30, 31, 76, 85) wurde eine gesteigerte STH-Sekretion gefunden. Die Gabe von Eiweiß, oral (46) oder in Form von Aminosäuren i.v. (23, 50, 57) verabfolgt, bewirkt eine gesteigerte Hormoninkretion. Umgekehrt fand sich bei extrem kalorienreicher Kohlenhydratkost sowie bei Adipositas (5, 13, 30, 68, 69) eine deutlich verminderte STH-Inkretion. Die Rolle der Triglyzeride, denen von manchen Autoren ein suppressorischer Effekt zugeschrieben wird (9, 62, 75, 81) ist noch nicht eindeutig gesichert.

Als P r o v o k a t i o n s t e s t e werden heute in der Klinik der Argininbelastungstest (57) und der Insulinhypoglykämietest (32, 78) verwendet. Eine indirekte Möglichkeit, die vorwiegend in der Pädiatrie benutzt wird, bietet auch der Glukosebelastungstest, wobei der der Glukosegabe nach ca. 90 Min. folgende Blutzuckerabfall den Reiz für die STH-Inkretion darstellt (30, 44, 47, 79). Darüber hinaus kann durch die Hemmung der Lipolyse mit Nikotinsäure und dadurch hervorgerufener Senkung der freien Fettsäuren ebenfalls eine Steigerung der STH-Inkretion erzielt werden (70, 95).

Als S u p p r e s s i o n s t e s t eignet sich am besten die Gabe von Glukose als oraler oder intravenöser Glukosetoleranztest (45, 47, 79). Auch die Gabe adrenerger Substanzen wie zum Beispiel Noradrenalin (7, 17, 52, 55, 70, 99) bewirkt durch Steigerung der Lipolyse und damit Erhöhung der freien Fettsäuren eine Hemmung der STH-Inkretion. Lipide, oral verabreicht oder über längere Zeit infundiert, führen zu einer Suppression der STH-Inkretion (8, 36, 62, 70, 72), insbesondere dann, wenn gleichzeitig Heparin verabreicht wurde, das die intravasale Lipolyse steigert und dadurch die Konzentration der freien Fettsäuren erhöht. Diese hemmen über den sogenannten negativen "feed-back"-Mechanismus die STH-Sekretion.

Die vorliegende Arbeit wurde unter dem Gesichtspunkt durchgeführt, Beziehungen zwischen Wachstumshormon und Fettstoffwechsel bei Normo- und Hyperlipoproteinämikern festzustellen. Nachdem seit langem der auf die STH-Inkretion supprimierende Effekt der freien Fettsäuren bekannt ist, wurde hier das Verhalten der STH-Sekretion nach einer raschen Triglyzerid-erhöhung geprüft. Als Grundlage der Überlegungen dienten die Ergebnisse von MUGGIO et al. (62), die bei Hyperlipoproteinämikern deutlich niedrigere STH-Basalwerte als bei Normolipoproteinämikern fanden. Da nach Senkung der Triglyzeride

durch Clofibrat auch bei Konstanz der freien Fettsäuren und der Glukose die STH-Basalwerte angestiegen waren, nahmen die Autoren einen suppressorischen Effekt der Triglyzeride an. Spätere Untersuchungen von MUGGEO (63) mit experimentell durch Gabe von Intralipid hervorgerufener Hypertriglyzeridämie bei Normalpersonen konnten diese Fragen insofern nicht eindeutig klären, als es gleichzeitig mit dem Triglyzeridanstieg zu einer Erhöhung der freien Fettsäuren kam. Hierdurch konnte wiederum eine Suppression der STH-Inkretion bedingt worden sein.

Im Unterschied zu MUGGEO wurde das Fett nicht über längere Zeit infundiert, sondern rasch als Bolus appliziert. Der dadurch erzielte Neutralfettanstieg im Serum, die Raschheit des Abstromes der exogen zugeführten Fette sowie die Zustromgeschwindigkeit der daraus gebildeten endogenen Triglyzeride (prä- β -Lipoproteine) wurden in Beziehung zur STH-Sekretion gesetzt. Dieselben Untersuchungen wurden im Anschluß an einen intravenösen Glukosetoleranztest durchgeführt, wobei die Fettgabe im Stadium des physiologischen Blutzuckerabfalls und während der Phase der hierdurch hervorgerufenen STH-Stimulation erfolgte. Die Veränderungen des Insulins, des Blutzuckers und der freien Fettsäuren wurden mit in die Überlegungen einbezogen.

II. VERSUCHSANORDNUNG MIT FRAGESTELLUNGEN

Im 1. Teil dieser Arbeit wurde bei Normolipoproteinämikern und bei Patienten mit dem HLP-Typ IV nach FREDRICKSON (24) zunächst untersucht, welchen Einfluß die Hypertriglyzeridämie auf die Basalsekretion von STH und weiteren Stoffwechselparametern (IMI, Glucose, FFS, TG, TL, prä- β -Lipoproteinen und Cholesterin) hat. Zur Provokation der STH-Sekretion wurde der i.v.Glukosetoleranztest durchgeführt. Folgende Fragen wurden bearbeitet:

1. Wird die STH-Basalsekretion
 - a) durch die Höhe der Triglyzeridkonzentration oder
 - b) durch die Konzentration der freien Fettsäuren beeinflusst?
2. Stehen die Basalwerte der Glukose und des Insulins in Beziehung zur Hypertriglyzeridämie und/oder zum Körpergewicht?
3. Ergeben sich bei Durchführung des i.v.Glukosetoleranztestes Differenzen in der Glukose-Elimination zwischen Normo- und Hyperlipoproteinämikern?
4. Wie verhalten sich nach der Glukosegabe die Konzentrationen der Totallipide, der Triglyzeride, des Cholesterins und der prä- β -Lipoproteine?

Im 2. Teil der Arbeit sollte - ausgehend von den Ergebnissen des intravenösen Glukosetoleranztestes - der Einfluß einer raschen Erhöhung der Triglyzeride durch eine parenteral zugeführte Fettemulsion (Intralipid[®]) auf die STH-Inkretion bei Normo- und Hyperlipoproteinämikern untersucht werden.

Hierzu wurde bei einem Teil der Probanden 150 Min. nach dem i.v.Glukosetoleranztest der Fett-Toleranztest in der Modifikation von BOBERG (10) durchgeführt. Durch die Kombination dieser beiden Tests sollte geklärt werden, ob die durch die der Glukosegabe folgende physiologische Blutzuckersenkung hervorgerufene STH-Inkretion durch eine zusätzliche parenterale Fettgabe gesteigert oder gebremst werden kann.

Bei einem weiteren Teil der Normo- und Hyperlipoproteinämikern wurde nur der Intralipid-Test durchgeführt und dabei das Verhalten des Insulins, der freien Fettsäuren, der Glukose und des Wachstumshormons untersucht.

Bei einer anderen Gruppe von Normolipoproteinämiern - das Vergleichskollektiv - wurde nur der i.v.Glukosetoleranztest durchgeführt.

Bei allen Probanden, die die Fettemulsion Intralipid^(®), entweder allein oder nach vorangegangener Glukosegabe, erhalten hatten, wurde die Abstromgeschwindigkeit der exogen zugeführten Triglyzeride aus der Blutbahn, ihre Umwandlung in endogene prä- β -Lipoproteine und die Bildung von freien Fettsäuren gemessen. Hierbei kam es darauf an festzustellen, ob der Abstrom von Intralipid^(®) durch die vorangegangene parenterale Glukoseapplikation verändert wurde.

III. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODEN

Auswahl der Probanden

Das Untersuchungskollektiv bestand aus 36 normolipoproteinämischen Probanden und 36 Patienten mit Hyperlipoproteinämie Typ IV. Die Klassifikation erfolgte aufgrund der Triglyzeridkonzentration des Serums (>200 mg/dl) und mit Hilfe der durch die Lipid-Elektrophorese separierten prä- β -Lipoproteine.

In der Gruppe der Normolipoproteinämiker befanden sich 25 Männer und 11 Frauen.

Bei den Hyperlipoproteinämikern waren es 29 Männer und 7 Frauen. Die Hyperlipoproteinämiker wurden nach den Triglyzeridausgangskonzentrationen in drei Untergruppen aufgegliedert.

In Gruppe 1 befanden sich die Probanden mit TG-Konzentration von 200 bis 400 mg/dl, in Gruppe 2 von 400 bis 600 mg/dl und in Gruppe 3 von 600 bis über 1000 mg/dl.

Das mittlere Lebensalter, die mittlere Körpergröße sowie die Abweichungen des Idealgewichtes in Prozent vom Körpergewicht sind in Tabelle II aufgeführt. Zur Berechnung des Idealgewichtes wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{Idealgewicht (kg)} = \text{Größe (cm)} - 100 - \frac{\text{Größe (cm)} - 150}{4}$$

Tab.2

NORMOLIPOPROTEINÄMIKER				
		Alter J.	Größe cm	Idealgewicht %
♂	25	40 ±12,7 (25 – 70)	174 ±10,8 (154 – 192)	114 ±17,8 (89 – 153)
♀	11	43 ± 19,5 (18 – 74)	167 ± 6,7 (152 – 175)	97 ± 8,0 (84 – 111)
HYPERLIPOPROTEINÄMIKER : Tg 200 – 400 mg/dl				
♂	17	49 ±12	174 ±8	114 ±17
♀	1	(27 – 67)	(154 – 185)	(69 – 147)
HYPERLIPOPROTEINÄMIKER : Tg 400 – 600 mg/dl				
♂	5	45 ±13	170 ±6	130 ±14
♀	3	(27 – 67)	(164 – 178)	(113 – 150)
HYPERLIPOPROTEINÄMIKER : Tg 600 – >1000 mg/dl				
♂	7	50 ±12	173 ±12	106 ±17
♀	3	(28 – 67)	(156 – 188)	(89 – 139)

Mittleres Lebensalter, Größe und proz. Abweichung des Körpergewichtes vom Idealgewicht bei Normo- und Hyperlipoproteinämikern.

Untersuchungsplan

Die Probanden waren aufgefordert, vor Beginn der Untersuchung eine Mindestschlafdauer von acht Stunden einzuhalten und spätestens zwölf Stunden vor der Untersuchung die letzte Mahlzeit einzunehmen. Dies galt auch für den Genuß von Coffein und Nikotin.

Um 7,50 Uhr wurde mit der Untersuchung begonnen.

Es wurde in die rechte und linke Kubitalvene eine Braunüle eingelegt, die für die Blutentnahmen bzw. für die Injektion der Testsubstanzen diente. Die Kanülen wurden zwischen den Blutentnahmen durch Injektion von 0,9%iger Kochsalzlösung offengehalten. Zwischen Beginn der Untersuchung und der Injektion der Testsubstanzen wurde eine Pause von einer halben Stunde eingelegt. Neben dem Glukose-Toleranz- bzw. dem Fett-Toleranztest erfolgten bei den Probanden Messungen des Plasmavolumens mit Evans-Blue sowie der Extrazellulärflüssigkeit mit Natriumthiozyanat. Der Versuchsablauf mit den Zeitpunkten der Applikation der einzelnen Testsubstanzen (Glukose, Intralipid[®], Evans-Blue und Natriumthiozyanat) sowie die Zeitpunkte der Blutentnahmen sind im Untersuchungsplan (S.12) für die verschiedenen Untersuchungsreihen dargestellt.

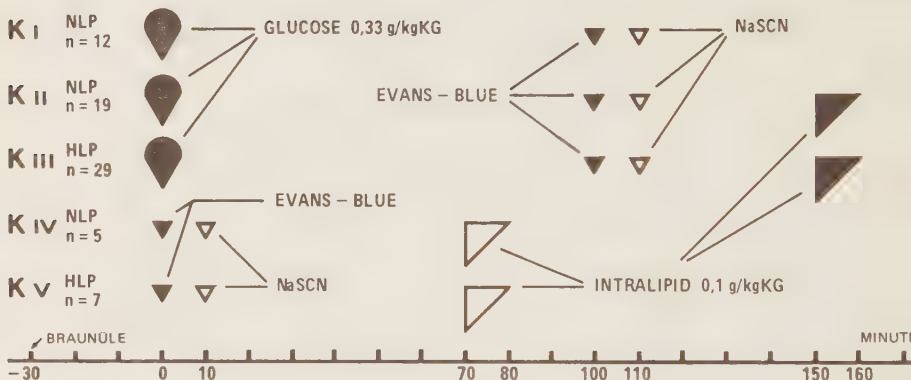
Die 72 Probanden wurden in fünf Kollektive eingeteilt.

Kollektiv_I

Es bestand aus zwölf Normolipoproteinämikern, bei denen nur der i.v.Glukosetoleranztest mit 0,33 g Glukose/kg KG durchgeführt wurde. Bei diesen Fällen wurde bis zur 240.Min. das Verhalten der Hormone (Insulin und STH) sowie das des Blutzuckers, der FFS, der TL, TG, prä- β -Lipoproteine und des Cholesterins untersucht. Die Daten dieser Probanden wurden zur Kontrolle der Ergebnisse des kombinierten Glukose- und Fett-Toleranztests bei Normo- und Hyperlipoproteinämikern herangezogen.

UNTERSUCHUNGSPLAN

INJEKTIONEN



MESSUNGEN



Kollektiv II

Es bestand aus 19 Normolipoproteinämikern, bei denen 150 Min. nach der parenteralen Glukosegabe innerhalb von zehn Minuten 0,1 g/kg KG Intralipid⁺⁾ verabreicht worden war. Diese Fettemulsion enthält 10 g Sojabohnenöl, 1,2 g Eilecithin und 2,5 g Glycerin /100 ml.

Kollektiv III

Es bestand aus 29 Hyperlipoproteinämikern, denen 150 Min. nach i.v.Glukosegabe Intralipid^(®) in gleicher Dosis wie bei Normolipoproteinämikern verabfolgt wurde.

Kollektiv IV und V

Bei diesen beiden Kollektiven handelte es sich um fünf normolipoproteinämische Probanden (K IV) und sieben Patienten mit Hyperlipoproteinämie (K V). Hier wurde nach einer Vorphase nur Intralipid^(®) ebenfalls in der Dosis von 0,1 g/kg KG injiziert.

Bestimmungsmethoden:

Die Blutproben wurden bei 3000 rpm zentrifugiert, das Serum anschließend abpipettiert. Für die Bestimmung der Glukose, der Triglyzeride, der freien Fettsäuren und des Plasmavolumens wurden entsprechende Serumengen entnommen und sofort verarbeitet. Für die Hormonanalysen und das Cholesterin wurde das übrige Serum eingefroren.

⁺⁾ Hersteller: Dtsch.Kabi, München

Die Blutglukose wurde mit der GOD-Perid-Methode, die Triglyzeride enzymatisch mit der Methode nach EGGSTEIN (22), das Gesamt-Cholesterin nach WATSON (98) und die Lipoproteine elektrophoretisch auf Agarose-Agar-Gel nach dem Verfahren von GRETEN et al. (33) bestimmt. Nach Anfärbung der Lipoproteine mit Ölröt O erfolgte die Densitometrie der β -, prä- β - und α -Lipoproteine und die semiquantitative Berechnung der Absolutwerte dieser Lipidfraktionen aus dem Produkt von rel.% und Gesamtlipidkonzentration des Serums. Die freien Fettsäuren wurden nach dem Verfahren von DUNCOMBE (20) bestimmt.

Die Messung des Wachstumshormons erfolgte durch die radioimmunologische Doppelantikörperbestimmung nach dem Prinzip von YALOW und BERSON in der Modifikation nach SCHALCH und PARKER (84) mit dem Radioimmuno-Essay der Fa. Sorin. Die Empfindlichkeit der Methode liegt bei ca. 0,5 ng/ml. Die für 10 Standardkurven berechneten Standardabweichungen in einzelnen Konzentrationsbereichen sind in Abb.2 enthalten.

Die Insulinkonzentration wurde nach der Methode von MELANI et al. (56) mit dem Radioimmuno-Essay der Fa. Hoechst bestimmt. Für das Insulin wurden ebenfalls die mittleren Abweichungen von 10 Standardkurven (Abb.3) berechnet.

Zur Messung des Plasmavolumens wurden 2 ml einer 0,5%igen in 5%iger Glukose stabilisierten Evans-Blue-Lösung injiziert. Die Messung der Konzentration des Farbstoffes im Blutserum erfolgte nach der Verdünnung von 1 ml Serum im Verhältnis 1:3 bei 651-620 nm mit dem BECKMAN-Spektralphotometer. Die Extinktion der Probe wurde auf einen Vergleichsstandard bezogen, der in 1 l die gleiche Menge Farbstoff enthielt, wie sie zur Injektion verwendet wurde.

$$PLV = \frac{\text{Extinktion Probe}}{\text{Extinktion Standard}} \cdot 100 = \% \text{ Dosis/L}$$

Das Volumen der Extrazellulärflüssigkeit wurde mit Hilfe der NaSCN-Verdünnung ermittelt. Hierfür wurden 1200 mg NaSCN in einem Volumen von 30 ml appliziert und nach 8, 16 und 24 Stunden im Blutserum die Thiozyanat-Konzentration nach der Methode von MOLENAAR und ROLLER (60) nach Zusatz von REISSNER'schem Reagens sofort bestimmt. Die Messung der NaSCN-Konzentration erfolgte bei 450 nm. Die Konzentrationswerte wurden auf halb-

logarithmischem Raster gegen die Zeit aufgetragen und nach t_0 extrapoliert. Aus der Dosis 1200 mg und der t_0 -Konzentration wurde das Verteilungsvolumen ermittelt und mit dem Faktor 0,85 korrigiert. Dieser Korrekturfaktor ist erforderlich, weil ein Teil der NaSCN in die Zellen eintritt und hierdurch das Volumen der Extrazellulärflüssigkeit zu groß geschätzt wird.

Kinetische Berechnungen

Nach i.v.Glukosegabe wurde die Glukoseeliminationsrate $k\%/min$ ohne Abzug der Basalwerte bestimmt. Die Bestimmung der Eliminationsraten erfolgte aus den Halbwertszeiten nach folgender Formel:

$$k\%/min = \frac{\ln 2}{HWZ} = \frac{0,693}{t / 2}$$

Die Halbwertszeiten wurden nach Auftragen der Glukosekonzentration ohne Abzug der Basalwerte auf halblogarithmischem Raster ermittelt.

Für die Bestimmung der Abstromrate der exogen zugeführten Triglyzeride wurden einmal deren Δ -Werte (mg/dl) bzw. die Konzentration der Chylomikronen (rel.% x Ges.Lipidkonzentration) auf halblogarithmischem Raster gegen die Zeit aufgetragen. Die Zustromrate für die freien Fettsäuren und die prä- β -Lipoproteine in die Blutbahn wurde folgendermaßen berechnet:

Für jeden Meßpunkt in der Anstiegsphase wurde das Verhältnis des Meßwertes zum Zeitpunkt (d_t) zum Meßwert im Maximum (d_{max}) nach der Formel

$$1 - \frac{d_t}{d_{max}}$$

berechnet.

Diese Verhältniszahlen wurden auf halblogarithmischem Raster zu den entsprechenden Abnahmezeiten aufgetragen. Durch diese Punkte wurde eine Gerade gelegt und aus deren Abfall die Halbwertszeit abgelesen sowie die k -Werte (s.o.) berechnet. Um quantitative Angaben über den Ab- bzw. den Zustrom der genannten Substanzen machen zu können, wurden die Absolutmengen entweder im Plasmavolumen oder in der Extrazellulärflüssigkeit berechnet.

Die absoluten Glukose- und Insulinsmengen wurden aus dem Produkt von Extrazellulärflüssigkeit und Glukose- bzw. Insulinserkonzentration errechnet. Die Absolutmengen an Triglyzeriden, prä- β -Lipoproteinen, freien Fettsäuren und Wachstumshormon wurden hingegen aus dem Produkt von Plasmavolumen und Serumkonzentration bestimmt.

Die in der Zeiteinheit gebildeten Mengen wurden aus den Flächenintegralen berechnet. In den Tabellen erfolgen die Angaben der Absolutwerte aus dem Flächenintegral in der Dimension: Menge/min/m² Körperoberfläche.

Statistische Berechnung

Zum Nachweis signifikanter Unterschiede wurde bei verbundenen Kollektiven der t-Test, bei unverbundenen der parameterfreie Wilcoxon-Test angewendet. Die Ergebnisse der Kollektive II-V wurden mit denen des Kontrollkollektivs K I auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Innerhalb der einzelnen Kollektive wurden die Ergebnisse von Phase I (0 bis 150 Min.) und Phase II (151 bis 250 Min.) miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede hin geprüft.

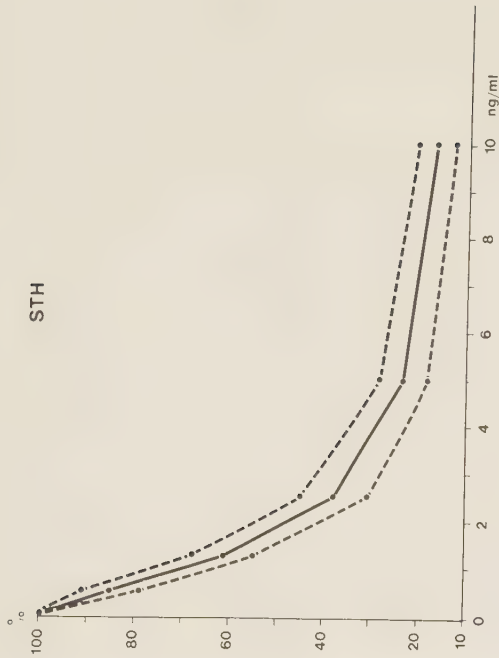


Abb.2: Mittelwert von 10 STH-Standardkurven
mit Abweichungen.

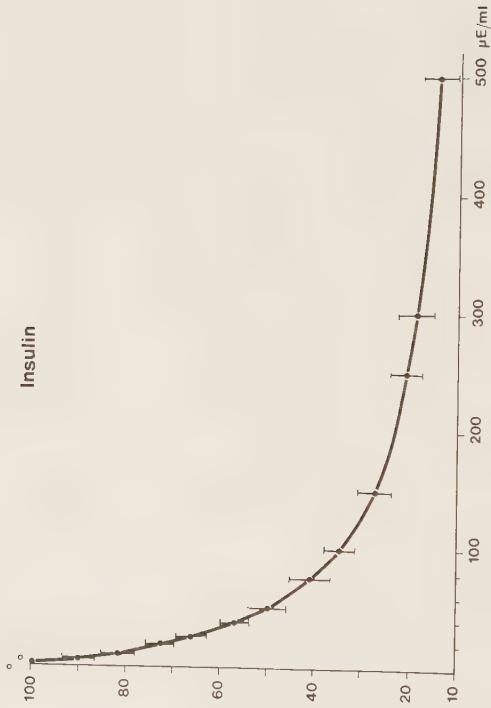


Abb. 3: Mittelwert von 10 Insulin- Standard-
kurven mit Abweichungen

IV. ERGEBNISSE von TEIL I

a) Basalwerte bei Normo- und Hyperlipoproteinämikern
(Abb.4 und 5, Tab.III)

Die STH-Basalwerte lagen bei den Normolipoproteinämikern deutlich höher als bei den Hyperlipoproteinämikern. Umgekehrt waren bei den Hyperlipoproteinämikern die Basalwerte der FFS, der Glukose und des Insulins höher als bei den Normolipoproteinämikern. Diese Unterschiede wurden evident, wenn die Hyperlipoproteinämiker in drei Untergruppen mit Triglyzeridkonzentrationen von 200 bis 400 mg/dl (Gruppe 1), 400 bis 600 mg/dl (Gruppe 2) und mehr als 600 mg/dl (Gruppe 3) aufgegliedert wurden. Mit steigender Triglyzeridkonzentration zeigte sich ein Trend zu höheren Insulin-, Glukose und FFS-Konzentrationen. Reziprok hierzu verhielt sich die STH-Konzentration. Während die Triglyzeridkonzentration positiv zur Höhe der Insulin-, Glukose- und FFS-Konzentration korrelierte, ließ sich eine entsprechend negative Korrelation zwischen Triglyzeridkonzentration und dem Wachstumshormon statistisch nicht sichern (Tab.XI, S.71). Auch zwischen dem Körpergewicht und den STH-Basalwerten bestand keine statistisch signifikante Beziehung, obwohl ein Anstieg des Körpergewichts von höheren Triglyzerid-, FFS- und Insulinbasalwerten sowie einer Tendenz zu niedrigeren STH-Basalkonzentrationen begleitet war.

Glukoseelimination: Nach intravenöser Glukosegabe wurde bei normgewichtigen Normo- und Hyperlipoproteinämikern die Glukose mit nahezu gleicher Geschwindigkeit aus der Blutbahn eliminiert (Tab.III). Dasselbe Verhalten fand sich bei den übergewichtigen Normo- und übergewichtigen Hyperlipoproteinämikern bis zu einer Triglyzeridkonzentration von 400 mg/dl. Die Eliminationsraten lauteten bei diesen beiden Gruppen:
NLP = 1,99%/min, HLP = 1,73%/min.

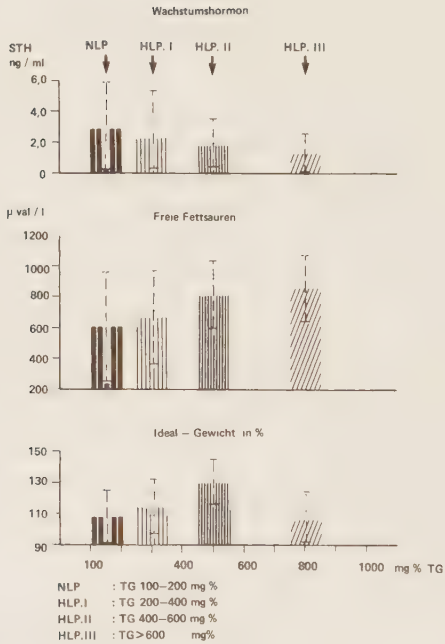


Abb. 4: Verhalten des Wachstumshormons und der freien Fettsäuren bei Normo - und Hyperlipoproteinämikern unter Berücksichtigung der Triglyzeridkonzentrationen.

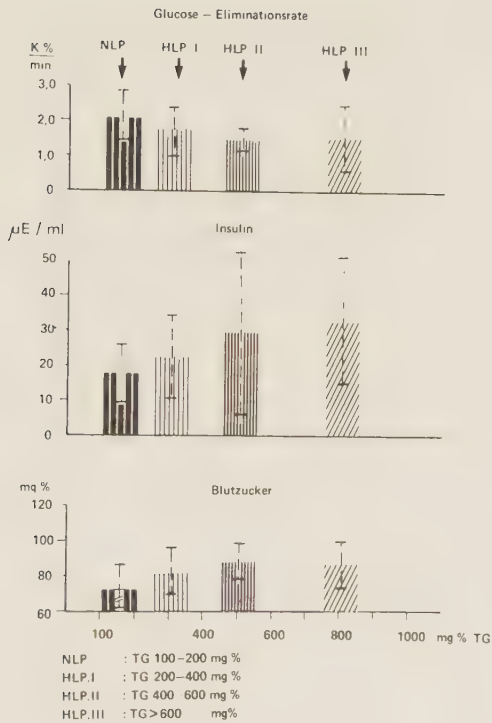


Abb.5: Verhalten des Blutzuckers, des Insulins und der Glukoseeliminationsrate bei Normo- und Hyperlipoproteinämikern unter Berücksichtigung der Triglyzeridkonzentrationen.

Tab. 3

Kollektiv	n	% Idealgewicht	IMI $\mu\text{E} / \text{ml}$	Glucose mg/dl	Glucose- Elimination $\text{k} \% / \text{min}$	STH ng / ml	FFS $\mu\text{val/l}$
NLP	25	$98,3 \pm 7,5$	$17 \pm 9,3$	74 ± 9	$1,78 \pm 0,20$	$3,8 \pm 6,9$	567 ± 339
NLP	11	130 ± 11	$21,2 \pm 8,4$	84 ± 12	$1,99 \pm 1,99$	$1,2 \pm 1,2$	580 ± 116
HLP	13	$100,6 \pm 15,2$	$18 \pm 7,5$	79 ± 12	$1,93 \pm 0,56$	$2,9 \pm 4,3$	781 ± 409
TG: 200-400 mg/dl	5	$124 \pm 10,0$	$26,6 \pm 12$	86 ± 16	$1,73 \pm 0,56$	$1,6 \pm 1,5$	640 ± 199
HLP TG: 400-600 mg/dl	8	136 ± 11	22 ± 24	86 ± 13	$1,43 \pm 0,32$	$2,4 \pm 1,6$	806 ± 246
HLP TG: > 600 mg/dl	10	106 ± 17	$33,2 \pm 18,4$	96 ± 32	$1,56 \pm 0,91$	$1,2 \pm 1,4$	860 ± 212

Basalwerte von IMI, Glucose, STH, FFS sowie Glucoseelimination und KG in % des Idealgewichts in Abhängigkeit zur Höhe der Tri-
glyceridkonzentration.

Abweichend hierzu fanden sich erniedrigte Glukoseeliminationsraten bei den übergewichtigen Hyperlipoproteinämikern mit Hypertriglyzeridämie zwischen 400 und 600 mg/dl ($k = 1,47\%/min$) und bei den normgewichtigen Hyperlipoproteinämikern mit den höchsten Triglyzeridkonzentrationen von über 600 mg/dl ($k = 1,2\%/min$).

- b) Verhalten des Wachstumshormons, des Insulins, der Glukose, der freien Fettsäuren und der Lipide nach i.v.Glukosegabe bei 12 Normolipoproteinämikern (K I) (Abb.6)
-

Wachstumshormon: Bei den zwölf Normolipoproteinämikern war kein einheitliches Verhalten der STH-Menge nach parenteraler Glukosegabe festzustellen. Bei fünf der Probanden blieb die STH-Menge bis zur 120.Min.nach Glukosegabe nahezu konstant erniedrigt. Danach kam es dann zu einem langsamen Anstieg der STH-Menge mit einem Maximum nach ca. 200 Min., anschließend nahm sie wieder langsam ab. Bei sieben Probanden kam es schon unmittelbar nach der Glukosegabe zu einer Zunahme der STH-Menge, die erst nach 40 Min. wieder abfiel, zur 120.Min. den Basalwert unterschritt, um dann allmählich bis zur 240.Min. auf Werte anzusteigen, die über dem Normbereich der physiologischen Basalsekretion lagen. Aufgrund dieses unterschiedlichen Verhaltens in der STH-Inkretion nach i.v.Glukosegabe mußte eine Einteilung in zwei STH-Inkretionstypen vorgenommen werden: Erstens ein Typ A mit spät einsetzender STH-Inkretion nach Glukosegabe. Hier stieg die STH-Menge nach 120 Min. von $0,15_{\mu}g$ auf $10,5_{\mu}g$ an. Zweitens ein Typ B, bei dem bereits nach 30 Min. eine STH-Menge von mehr als $20_{\mu}g$ im Plasmavolumen gemessen wurde. Diese Menge stieg zwischen der 180. und 240.Min. auf einen zweiten Gipfel von ca. $15_{\mu}g$ an.

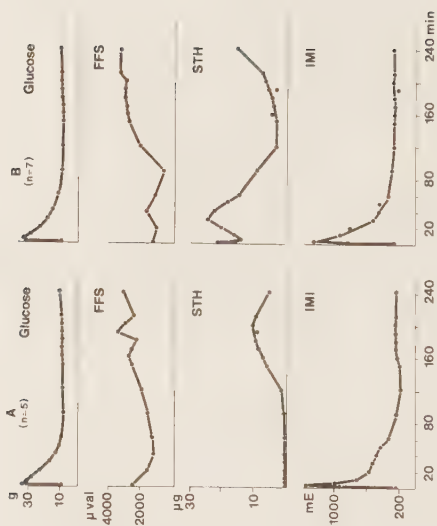


Abb. 6: Verlauf von Glukose, freien Fettsäuren, STH und Insulin bei 12 Normolipoproteinämikern (K I); STH-Typ A (n = 5) und STH-Typ B (n = 7).

(Dimension: STH und FFS: Menge im Plasmavolumen, Glukose und IMI: Menge in der Extrazellulärflüssigkeit)

Die bei dem STH-Typ A beobachtete Verlaufsform mit Abnahme der STH-Menge unmittelbar nach Glukosegabe ist als normal bekannt. Die durch rasche Glukosegabe hervorgerufene Hyperglykämie verursachte zunächst eine Suppression der STH-Inkretion. Der später langsam einsetzende Anstieg des Wachstumshormons fällt zeitlich mit dem Abfall der Glukose zusammen, so daß es im Rahmen des physiologischen Blutzuckerabfalls zur STH-Inkretion kommt. Die beim STH-Typ B beobachtete Verlaufsform mit einem schnellen Anstieg nach der i.v. Glukosegabe wird allgemein als paradox bezeichnet, sie wird im Rahmen verschiedener Krankheitsbilder, zum Teil im Zusammenhang mit einer gestörten Glukosetoleranz beobachtet. Bei den hier untersuchten zwölf Normolipoproteinämikern handelte es sich jedoch ausschließlich um stoffwechselgesunde Probanden.

Da nicht nur bei diesen Normolipoproteinämikern, sondern auch bei allen weiteren Untersuchungskollektiven, bei denen eine parenterale Glukosebelastung vorgenommen worden war, diese beiden unterschiedlichen Verlaufsformen der STH-Inkretion beobachtet werden konnten, erfolgte auch für diese Kollektive eine Aufteilung nach den beiden STH-Typen A und B, es erfolgt eine getrennte Darstellung und Besprechung der Untersuchungsergebnisse. Die Unterteilung war für die Beurteilung einer Stimulierung oder Inhibition der STH-Sekretion durch die der Glukosebelastung folgende parenterale Intralipid¹⁹-Gabe notwendig.

Insulin und Glukose: In den ersten zwei Minuten nach Glukosegabe kam es bei den Normolipoproteinämikern zu einem raschen Anstieg der Insulinmenge im Intravasalraum und nach abgeschlossener Verteilung auch im Extrazellularraum. Das Verhalten der Insulininkretion in diesen beiden Compartments wird in Abb.6 (S.24) dargestellt.

Aus dem Verlauf der Insulinmenge geht hervor, daß diese nach i.v.Glukosegabe mit 1300 mE ihren maximalen Anstieg zeigt und nach Erreichen des Maximums mit zwei unterschiedlichen Geschwindigkeiten wieder abfällt. Nach ca. 20 Min. war der erste rasche Abstrom beendet. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich noch 600 bis 800 mE Insulin in der Extrazellularflüssigkeit. Nach etwa zwei Stunden war der Ausgangswert von 200 bis 300 mE erreicht.

Parallel zum Insulinverlauf verhielt sich der Verlauf der Glukosemenge in der EZF.

Freie Fettsäuren: Die freien Fettsäuren nahmen - wie Abb.6 zeigt - beim STH-Typ A bis zur 40.Min. und beim STH-Typ B bis zur 80.Min. ab. Danach kam es bei beiden STH-Typen zu einem allmählichen Anstieg der FFS-Mengen im Intravasalraum, die ihr Maximum nach ca. 180 bis 200 Min. erreichte.

Lipide: Die Basalmengen der Lipide sind für alle Kollektive in Tabelle IV angeführt.

In den ersten 20 Min. nach der intravenösen Glukosegabe nahmen die Totallipide im Durchschnitt um 100 mg/dl ab,

das Cholesterin sank um 30 mg/dl, die Triglyzeride um 20 mg/dl (Abb.7 und Abb.8). Während die Totallipide, das Cholesterin und die Triglyzeride ca. eine Stunde nach Glukose-Injektion wieder eine Tendenz zum Anstieg zeigten, fiel die Konzentration der prä- β -Lipoproteine weiter bis zur 240.Min. ab. Zu diesem Zeitpunkt hatte noch keines der genannten Lipide den Ausgangswert wieder erreicht, wie aus der graphischen Darstellung der prozentualen Änderung der Triglyzeride, des Cholesterins und der prä- β -Lipoproteine hervorgeht (Abb.9). In der vierten Stunde nach Glukosegabe waren das Cholesterin noch um 20%, die Triglyzeride noch um 25% und die prä- β -Lipoproteine noch um 30% gegenüber den Ausgangswerten erniedrigt.

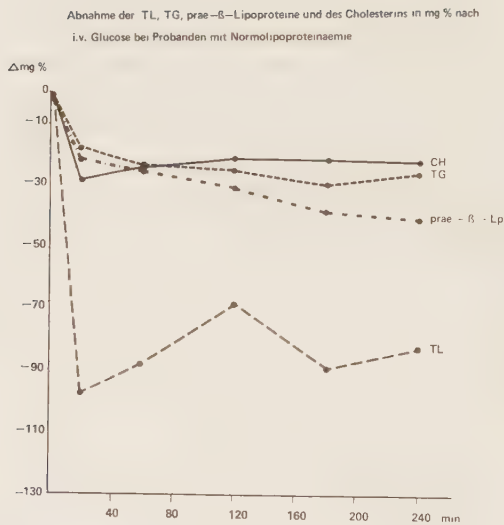


Abb.7: Abnahme der TL, TG, prä- β -Lipoproteine und des Cholesterins in mg% nach i.v. Glucose bei Probanden mit Normolipoproteinämie.

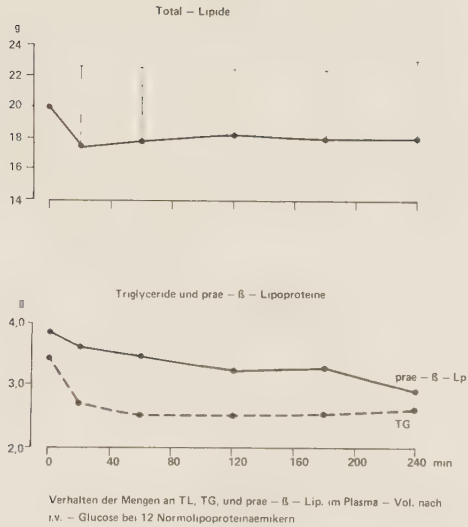


Abb.8: Verhalten der Mengen an TL, TG und prä- β -Lipoproteine im Plasmavolumen nach i.v. Glucose bei 12 Normolipoproteinämikern.

Tab. 4

Kollektiv	n	Körpergewicht KG	% Ideal- gewicht	Totallipide g	Triglyceride g	prae- β -Lipoproteine g	FFS μ val
K I (NLP)	Typ A	68,5 $\pm$ 10,4	96,2 $\pm$ 4,9	21,85 $\pm$ 5,9	3,79 $\pm$ 1,25	5,43 $\pm$ 1,70	1240 $\pm$ 50
	Typ B	78,8 $\pm$ 18,0	98,6 $\pm$ 12,2	18,6 $\pm$ 4,0	2,78 $\pm$ 1,50	2,35 $\pm$ 0,79	1160 $\pm$ 40
K II (NLP)	Typ A	75,3 $\pm$ 6,6	115,1 $\pm$ 15,3	24,8 $\pm$ 2,8	4,80 $\pm$ 0,99	4,99 $\pm$ 1,10	2204 $\pm$ 96
	Typ B	75,1 $\pm$ 12,9	112 $\pm$ 15,0	22,5 $\pm$ 5,7	4,10 $\pm$ 1,48	4,43 $\pm$ 1,21	2030 $\pm$ 110
K III (HLP)	Typ A	79,4 $\pm$ 14,4	117 $\pm$ 19,7	38,6 $\pm$ 11,7	13,5 $\pm$ 8,2	15,8 $\pm$ 11,6	2440 $\pm$ 156
	Typ B	79,3 $\pm$ 8,3	115 $\pm$ 12,6	49,8 $\pm$ 16,9	17,4 $\pm$ 6,5	19,1 $\pm$ 5,6	2370 $\pm$ 550
K IV (NLP)	5	68,4 $\pm$ 25,1	118 $\pm$ 21	20,8 $\pm$ 4,8	3,8 $\pm$ 2,0	2,3 $\pm$ 0,9	1790 $\pm$ 190
K V (HLP)	7	67,2 $\pm$ 12,6	112 $\pm$ 15	35,0 $\pm$ 8,1	13,3 $\pm$ 5,8	13,3 $\pm$ 10,5	2190 $\pm$ 200

Basalwerte für das KG, die Totallipide, die Triglyceride, die prae- β -Lipoproteine und die freien Fettsäuren bei Normo- und Hyperlipoprotein-ämikern der Kollektive I – V.
(Dimension: Menge im Plasma – Volumen)

Abnahme der TL, TG, prä- β -Lipoproteine und des Cholesterins
in % nach i.v. Glucose bei Probanden mit Normolipoproteinämie

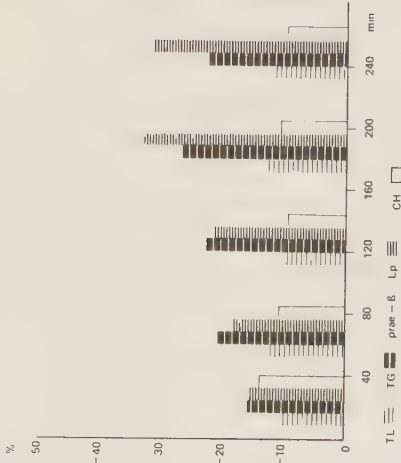


Abb. 9: Abnahme der TL, TG, prä- β -Lipoproteine und des Cholesterins in % nach i.v. Glucose bei Probanden mit Normolipoproteinämie.

Bestimmung der Absolutmengen von STH, IMI, Glukose, FFS, TG und prä- β -Lipoproteinen (Tab.V)-----

Nach der Beschreibung des Konzentrationsverlaufes von Glukose, FFS, STH und IMI soll nun versucht werden, die zeitlichen Konzentrationsveränderungen zu quantifizieren.

Hierfür wurden die Konzentrationen der Hormone, der Glukose und der FFS mit den Volumina des Intravasalraumes bzw. der Extrazellulärflüssigkeit multipliziert. Zusätzlich wurden aus den Flächenintegralen die Mengen, die pro Minute und m^2 Oberfläche gebildet werden, errechnet. Die Daten der Normalpersonen dienten als Kontrollwerte.

Bei diesem Vorgehen wurde festgestellt, daß sich für die Mengen an Glukose, Insulin und FFS keine Unterschiede zwischen beiden STH-Inkretionstypen A und B ergaben. Dies traf sowohl für den Untersuchungszeitraum von der 1. bis 150.Min. (Phase I) als auch für die Untersuchungsperiode von der 151.Min. bis zum Ende Untersuchung (Phase II) zu. Anders verhielten sich die Mengen des Wachstumshormons bei diesen beiden STH-Typen. Wie schon qualitativ aus dem zeitlichen Ablauf der STH-Mengen im Plasmarraum abzulesen war (Abb.6), ergab die quantitative Bestimmung eindeutige Differenzen zwischen STH-Typ A und B.

Beim STH-Typ A stieg die STH-Menge, die in Phase I (0-150 Min) 70 ng/min/m^2 betrug, in Phase II (151-250 Min.) auf 432 ng/min/m^2 an. Beim STH-Typ B hingegen war die STH-Menge bereits in Phase I mit 680 ng/min/m^2 größer als in Phase II (400 ng/min/m^2). Beim STH-Typ B wurde in Phase I etwa zehn mal so viel STH als beim STH-Typ A gebildet. In Phase II konnten keine Differenzen mehr in den in der Zeiteinheit gebildeten absoluten STH-Mengen zwischen beiden STH-Typen gefunden werden. Während beim STH-Typ A die STH-Menge zwischen der Phase I und II um das Sechsfache zugenommen hatte, war sie beim STH-Typ B in der zweiten Phase um ca.40% abgesunken.

Tab.5	i.v. GLUCOSE: PHASE I (0 – 150 min)										PHASE II (151 – 250 min)				
	Normolipo- proteinämiker (KI)	BZ g	IMI mE	IMI : BZ	STH ng	FFS μ val	Tg g	prae- β g	BZ g	IMI mE	IMI : BZ	STH ng	FFS μ val	Tg g	prae- β g
STH-TYP A n = 5		0,76 $\pm$ 0,098	19,8 $\pm$ 7,5	26 $\pm$ 11	70,0 $\pm$ 50,0	53 $\pm$ 23	0,16 $\pm$ 0,028	0,229 $\pm$ 0,008	0,54 $\pm$ 0,081	10,5 $\pm$ 6,3	27 $\pm$ 12	432 $\pm$ 250	90 $\pm$ 46	0,154 $\pm$ 0,050	0,190 $\pm$ 0,071
		0,86 $\pm$ 0,248	24,3 $\pm$ 12,9	34 $\pm$ 26	684,0 $\pm$ 356	62 $\pm$ 12	0,122 $\pm$ 0,052	0,132 $\pm$ 0,049	0,60 $\pm$ 0,07	14,8 $\pm$ 9,4	25 $\pm$ 17	400 $\pm$ 242	113 $\pm$ 32	0,118 $\pm$ 0,042	0,154 $\pm$ 0,049

Vergleichskollektiv KI : Absolutmengen nach i.v.-Applikation von Glucose (0,33 g / kgKG), berechnet aus den Flächenintegralen (Dimension: Menge/min/m² Körperoberfläche)

Zusammenfassung der Ergebnisse der i.v.Glukosebelastung

Bei den zwölf Normolipoproteinämikern führte die intravenöse Glukosegabe schon nach zwei Min. zu einer raschen Ausschüttung von Insulin mit Anstieg der Insulinmenge auf 1300 mE. Durch diese vermehrte Insulinausschüttung kam es zu einer Senkung der Blutzuckerkonzentration und innerhalb der ersten Stunde auch zu einer Abnahme der Konzentration bzw. der Mengen an freien Fettsäuren im Intravasalraum. Uneinheitlich verhielt sich dabei die STH-Inkretion. Die Blutzuckererhöhung ging bei fünf Probanden bis zur 100. Minute mit einer STH-Suppression einher, bei sieben Probanden kam es demgegenüber zu einer paradoxen STH-Inkretion. Die Glukosegabe hatte auf die Lipide des Blutes, insbesondere auf die Triglyzeride und die prä- β -Lipoproteine einen senkenden Effekt.

Inwieweit die nach Glukosegabe beobachtete Abnahme der Triglyzeride und der Totallipide die STH-Inkretion direkt beeinflusst, ist bislang nicht geklärt. Folgt man den Vorstellungen von MUGGIO et al., die eine Hemmung der STH-Inkretion bei endogener bzw. exogener Erhöhung der Blutlipide beschreiben, dann könnte man umgekehrt vermuten, daß bei Abnahme der Triglyzeride die STH-Inkretion stimuliert wird. Die vorliegenden Befunde zeigen jedoch, daß bei den Probanden mit normaler STH-Inkretion trotz Senkung der Triglyzeride und Totallipide um mehr als 30% unter den Ausgangswert eine STH-Inkretion ausblieb. Für die STH-Suppression nach Glukosegabe sind offenbar nur Grad und Geschwindigkeit der Blutzuckererhöhung bestimmend. Die Abnahme der Triglyzeride und der Totallipide können auch nicht für das Auftreten der sogenannten paradoxen STH-Inkretion verantwortlich sein, da das Maximum der paradoxen STH-Inkretion schon vor dem tiefsten Punkt der Triglyzerid- und Totallipidsenkung aufgetreten war.

V. ERGEBNISSE VON TEIL II

Intravenöser Fett-Toleranztest: Durch die rasche parenterale Gabe von 0,1 g/kg Körpergewicht Intralipid[®] wurde bei Normolipoproteinämikern und Hyperlipoproteinämikern die Konzentration der Triglyzeride im Blutserum erhöht. Der Einfluß dieser Triglyzeriderhöhung auf die STH-Inkretion sollte untersucht werden (Pkt.B).

Zuvor wurde der Abstrom der exogen zugeführten Triglyzeride aus der Blutbahn und die Umwandlung in endogene prä- β -Lipoproteine bestimmt (Pkt.A), wobei folgende Fragen gestellt wurden:

1. Bestehen Unterschiede im Triglyzeridabstrom zwischen Normo- und Hyperlipoproteinämikern?
2. Bestehen Unterschiede in der Konversionsrate der exogenen Triglyzeride zu endogenen prä- β -Lipoproteinen zwischen Normo- und Hyperlipoproteinämikern?
3. Hat eine vorangegangene i.v.Glukosebelastung einen Einfluß auf die Abstromgeschwindigkeit des parenteral zugeführten Fettes?

A. Kinetik der Lipide

Die Daten der Lipidausgangswerte, der applizierten Dosis und des Intralipidschwundes sind in Tabelle VI zusammengefaßt.

Bestimmung der Abstromrate exogener Triglyzeride

Die unmittelbar nach der Fettapplikation und die bis zur 90. Min. noch vorhandene Fettmenge im Plasmaraum wurde aus dem Produkt $\Delta Tg(g/l)$ und Plasmavolumen berechnet.

Tab. 6

Kollektiv	n	TL g	Tg g	prae- β g	Intralipid		Tg-Elimination		Δ -prae- β - Zustrom	FFS-Bildung	
					Dosis g	Schwund g	k%/min	mg/min	k%/min	k%/min	μ val/ min
K II (NLP)	13	24,8 $\pm 2,8$	4,83 $\pm 0,9$	4,99 $\pm 1,1$	7,52 $\pm 0,73$	1,64 $\pm 0,8$	1,78 $\pm 0,59$	98 $\pm 29,5$	2,60 $\pm 0,78$	5,69 $\pm 3,3$	80 ± 96
	TYP B	6	22,5 $\pm 5,7$	4,43 $\pm 1,2$	7,52 $\pm 1,28$ (A+B - 29 $\pm 12\%$)	2,31 $\pm 0,58$	1,84 $\pm 1,14$	88 $\pm 33,5$	3,82 $\pm 0,97$	7,9 $\pm 5,0$	109 ± 69
K III (HLP)	22	38,6 $\pm 11,7$	13,5 $\pm 8,2$	15,8 $\pm 11,6$	7,9 $\pm 1,4$	1,59 $\pm 0,98$	1,19 $\pm 0,57$	77 ± 33	3,36 $\pm 1,36$	5,67 $\pm 3,85$	67 ± 55
	TYP B	7	49,8 $\pm 16,9$	17,4 $\pm 6,5$	8,05 $\pm 0,89$ (A+B - 18,9 $\pm 11\%$)	1,23 $\pm 0,70$	0,99 $\pm 0,38$	67 ± 28	3,42 $\pm 1,99$	4,17 $\pm 1,9$	45 ± 23
K IV (NLP)	5	20,8 $\pm 4,8$	3,8 $\pm 2,01$	2,19 $\pm 0,98$	6,67 $\pm 2,13$ (27,4 $\pm 12\%$)	1,67 $\pm 0,65$	2,66 $\pm 0,65$	116 ± 29	3,87 $\pm 1,79$	10,7 $\pm 4,24$	103 ± 83
	K V (HLP)	7	35,0 $\pm 8,14$	13,3 $\pm 5,8$	6,9 $\pm 10,5$	1,55 $\pm 1,16$ (26 $\pm 14\%$)	1,17 $\pm 0,58$	66 ± 51	5,76 $\pm 3,36$	7,11 $\pm 2,39$	33,2 ± 19

Daten für die TL, Tg und prae- β - Ausgangswerte, die applizierte Intralipiddosis und den Intralipidschwund in g bzw. in % D.* unter der Fettapplikation sowie für den Tg-Abstrom (k % · min⁻¹ bzw. mg % · min⁻¹), die prae- β Lipoproteine und die FFS-Zustromrate bei NLP und HLP.

Sowohl bei den Normo- als auch bei den Hyperlipoproteinämikern wurden zwei unterschiedlich schnelle Abstromraten festgestellt. Bereits unter der Fettgabe kam es zu einem initialen, schnellen Lipomikronenverlust, dem ein exponentiell abnehmender Abstrom vom Ende der Fettinfusion bis zur 90. Minute folgte.

Der erste rasche Verlust war bei den Normo- und Hyperlipoproteinämikern nahezu gleich groß, er betrug 1,5 bis 2 g. Er war weder von der Höhe der Triglyzeridausgangskonzentration abhängig, noch zeigte er eine Beziehung zu dem vorausgegangenen Glukosetoleranztest (Tab. VI, Spalte 7: Schwund). Diesem ersten Verlust folgte ein zweiter, wesentlich langsamerer, exponentiell abnehmender Triglyzeridabstrom, dem der weitaus größte Teil des parenteral zugeführten Fettes (75 - 80% der Dosis) unterlag. Die Eliminationsraten dieses zweiten Abstromes sind in Abb. 10 für die Kollektive K IV und K V, die nur Fett erhalten hatten; in Abb. 11 für die Kollektive K II und K III, unterteilt in STH-Typ A und B, dargestellt. Bei den Normolipoproteinämikern (K IV), die nach einer 75minütigen Vorperiode nur Intralipid[®] erhalten hatten, wurde die höchste Eliminationsrate von 2,66 %/min gefunden. Bei Normolipoproteinämikern (K II), die Intralipid[®] nach vorausgegangener Glukosegabe erhalten hatten, betrug die Eliminationsrate 1,78 %/min (STH-Typ A), bzw. 1,87 %/min (STH-Typ B).

Aus diesen bei NLP-Probanden erhobenen Befunden ergab sich, daß

1. die Eliminationsgeschwindigkeit von exogen zugeführten Fetten offenbar durch eine vorangegangene Glukosegabe herabgesetzt wird und
2. für den Triglyzeridabstrom keine Unterschiede zwischen dem STH-Inkretionstyp A und B bestanden.

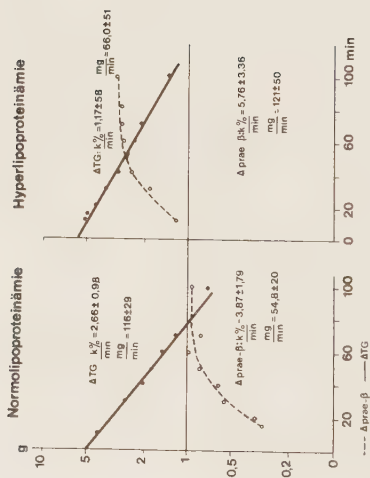


Abb. 10: Abstromrate (k%/min) der Triglyzeride bei Normo- (K IV) und Hyperlipoproteinämikern (K V) nach 0,1 g Intralipid/kg KG. Die Abbildung enthält auch die Zustromraten für die prä- β -Lipoproteine.

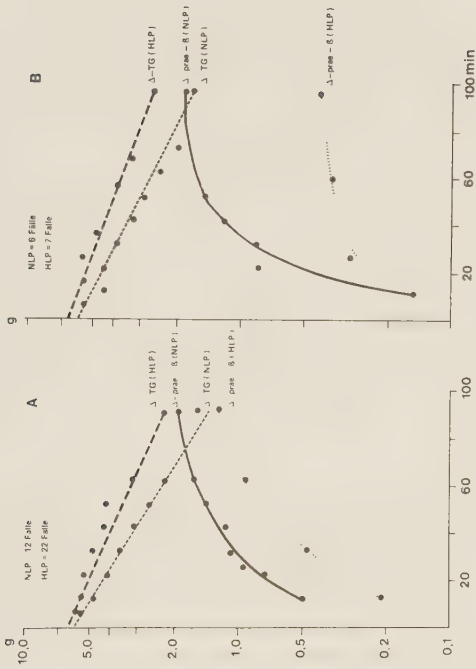


Abb.11: Abstrom der exogenen Triglyzeride nach 0,1 g Intralipid®/kg KG bei den Normo- und Hyperlipoproteinämikern (K I, K II, K III), unterteilt in STH-Typ A und B. (150 Min. vor dem Fett-Toleranztest wurde ein i.v.GTT durchgeführt).

Bei den Hyperlipoproteinämikern hatte ebenfalls eine Gruppe ausschließlich Intralipid® (K V), eine andere 150 Min. nach vorangegangener Glukose Intralipid® erhalten (K III). Die Eliminationsraten für die exogenen Triglyzeride waren bei beiden hyperlipoproteinämischen Kollektiven im Vergleich zu den Raten bei Normolipoproteinämikern eindeutig verzögert (Abb.10 und 11). Die Eliminationsgeschwindigkeit hing auch von der Höhe der TG-Ausgangskonzentration ab. Die Abstromrate der exogen zugeführten Triglyzeride verhielt sich reziprok zur Höhe der Triglyzeridbasalwerte.

Im Vergleich zu den Normolipoproteinämikern, bei denen nach vorangegangener Glukosegabe der Triglyzeridabstrom verzögert war, konnte ein zusätzlich verzögerter Triglyzeridabstrom durch i.v.Glukosegabe bei den Hyperlipoproteinämikern nicht festgestellt werden. Zwischen den STH-Inkretionstypen A und B bestanden, wie bei den Normolipoproteinämikern, keine Unterschiede in der Eliminationsgeschwindigkeit der mit der Fett-emulsion zugeführten Triglyzeride.

Bestimmung der Konversionsrate exogener Triglyzeride zu endogenen prä- β -Lipoproteinen-----

Da auf die STH-Inkretion nicht nur die aktuelle Höhe der Triglyzeride, sondern auch die der prä- β -Lipoproteine einen Einfluß haben könnte, wurde für alle Normo- und Hyperlipoproteinämiker die Konversion der exogenen Triglyzeride in endogene, das heißt in prä- β -Lipoproteine semiquantitativ bestimmt. Als Maß hierfür diente die Δ prä- β -Lipoproteinmenge im Plasma zwischen der 1.bis 90.Minute.

Nach der Intralipid®-Applikation kam es bei Normo- und Hyperlipoproteinämikern zu einem langsamen Anstieg der prä- β -Lipoproteinkonzentration und deren Δ -Mengen im Blutserum. Es fanden sich keine eindeutigen Unterschiede in den Einstromraten der prä- β -Lipoproteine zwischen Normo- und Hyperlipoproteinämikern. Die Einstromrate der prä- β -Lipoproteine be-

trug bei den Normolipoproteinämikern 2,6 bis 3,9 %/min und bei den Hyperlipoproteinämikern 3,4 bis 5,8 %/min (Tab.VI, S.36). Obwohl für die Zustromrate keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren, ergaben sich doch Differenzen im absoluten Zustrom der prä- β -Lipoproteine zwischen NLP und HLP. Der absolute Zustrom wurde aus der Zustromrate (k %/min) und den Δ prä- β -Lipoprotein-Mengen berechnet. Er betrug bei den NLP 53 bis 96 mg/min, bei den HLP 83 bis 121 mg/min.

B. Bestimmung der STH-Inkretion nach parenteraler Fettgabe

Nachdem im vorangegangenen Abschnitt gezeigt wurde, daß sich Normo- und Hyperlipoproteinämiker im Abstrom von parenteral zugeführtem Fett unterschieden und die Konversion des exogenen Fettes zu prä- β -Lipoproteinen geringfügig differierte, wird im Folgenden beschrieben, wie die STH-Inkretion durch die Intralipid[®]-Gabe beeinflusst wird.

Hierzu wurde

1. bei normo- und hyperlipoproteinämischen Probanden die STH-Inkretion nach alleiniger, einmaliger Fettapplikation bestimmt. Gleichzeitig wurde die Konzentration der freien Fettsäuren im Serum gemessen. Die Zeiten bis zum Erreichen der Maxima von STH und FFS wurden miteinander verglichen und die in der Zeiteinheit gebildeten absoluten FFS-Mengen zu den entsprechenden Mengen an Wachstumshormon korreliert. Zusätzlich wurden die Veränderungen des Insulins und der Glukose beschrieben.

Dieselben Untersuchungen wurden

2. bei Normolipoproteinämikern, die vor der Intralipid[®]-Gabe einen Glukosetoleranztest durchlaufen hatten und

3. bei Hyperlipoproteinämikern, die ebenfalls nach einem i.v.Glukosetoleranztest Intralipid[®] erhalten hatten, durchgeführt.

Zu 1)

STH-Inkretion nach alleiniger Intralipid[®]-Gabe bei
NLP und HLP (Abb.12 und 13)-----

Bei fünf Normo- (K IV)- und sieben Hyperlipoproteinämikern (K V) stieg nach abgeschlossener Fettapplikation die STH-Menge im Plasmaraum an. Bei den NLP wurde nach fünf Minuten ein Anstieg der STH-Menge von 5,4 auf 13 μg , das heißt auf das 2,4fache des Ausgangswertes gesehen. Bei den sieben Hyperlipoproteinämikern kam es eine Minute nach der Fettapplikation zu einem STH-Anstieg von 6,9 auf 14,1 μg , also auf das Doppelte des Ausgangswertes (Abb.12).

Bei beiden Kollektiven (NLP und HLP) ließ die Verlaufsbeobachtung der STH-Menge neben diesem ersten, raschen und hohen Anstieg einen weiteren, flacheren Gipfel erkennen. Dieser lag bei den NLP zwischen der 30. und 40. Min., er erreichte eine Höhe von maximal 9,8 μg , das entsprach einem Anstieg auf das 1,8fache des Vorwertes. Bei den HLP wurde dieser zweite Gipfel nach 20 bis 50 Min. mit einem Maximum von 11,5 μg erreicht, das entsprach einem Anstieg auf das 1,7fache. Nach diesem zweiten Gipfel fiel die STH-Menge bei beiden Kollektiven bis zur 90.Min. nach Fettgabe wieder bis in den Ausgangsbereich ab.

Die aus den Flächenintegralen berechnete STH-Menge (Tab.VII) betrug bei den NLP vor Fettgabe 306, nach Fettgabe 494 $\text{ng}/\text{min}/\text{m}^2$. Bei den HLP lag sie vorher bei 432, nachher bei 560 $\text{ng}/\text{min}/\text{m}^2$.

Im Durchschnitt wurde durch die Fettgabe bei den NLP 188 $\text{ng}/\text{min}/\text{m}^2$, bei den HLP 128 $\text{ng}/\text{min}/\text{m}^2$ mehr STH gebildet.

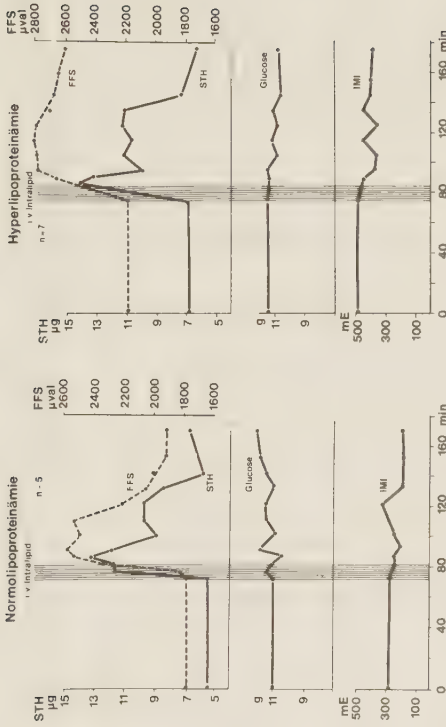


Abb.12:

Verlauf von STH, FFS, Glukose und Insulin bei Normo- (K IV)- und Hyperlipoproteinämikern (K V), die ausschließlich Intralipid erhalten hatten.

(Dimension: STH und FFS: Menge im Plasmavolumen, Glukose und IMI: Menge in der Extrazellulärflüssigkeit)

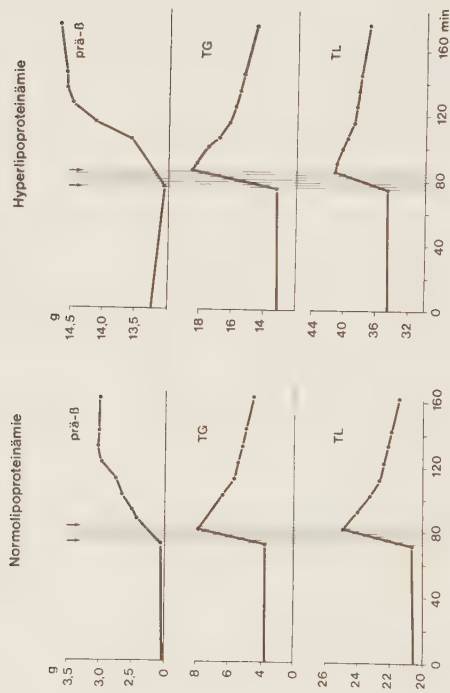


Abb. 13: Verhalten der prä- β -Lp, der TG und der Total-
lipide nach dem Fett-Toleranztest bei Normo-) K IV) -
und Hyperlipoproteinämikern (K V).

Tab. 7

VORPERIODE

i.v. INTRALIPID (0 - 90 min)

K IV + KV	BZ g	IMI mE	IMI : BZ mE/g	STH ng	FFS μ val	Tg g	prae- β g	BZ g	IMI mE	IMI : BZ mE/g	STH ng	FFS μ val	Tg g	prae- β g
Normolipo- proteinämiker K IV n = 5	0,624 $\pm$ 0,062	11,3 $\pm$ 6,9	21 $\pm$ 19	306 $\pm$ 330	102 $\pm$ 30	0,262 $\pm$ 110	0,133 $\pm$ 0,071	0,680 $\pm$ 0,046	12,0 $\pm$ 6,5	18 $\pm$ 9	494 $\pm$ 81	128 $\pm$ 28	0,304 $\pm$ 0,136	0,172 $\pm$ 0,078
Hyperlipo- proteinämiker K V n = 7	0,636 $\pm$ 0,152	23,8 $\pm$ 20,4	34 $\pm$ 23	432 $\pm$ 338	125 $\pm$ 44	0,838 $\pm$ 0,320	0,763 $\pm$ 0,598	0,624 $\pm$ 0,142	22,1 $\pm$ 17,5	38 $\pm$ 25	560 $\pm$ 268	140 $\pm$ 30	0,926 $\pm$ 0,306	0,801 $\pm$ 0,502

Kollektiv K IV (NLP) und K V (HLP) :

Absolutmengen nach ausschließlicher Gabe von Intralipid (0,1 g/kgKG i.v.), berechnet aus den Flächenintegralen (Dimension : Menge/min/m² Körperoberfläche).

Verhalten der FFS: Parallel zum STH stiegen nach der Fettapplikation auch die FFS an. Im Vergleich zu den exogenen Triglyzeriden der Fetteulsion und zum STH (Abb.12) stellte sich das Maximum der FFS-Mengen nicht bereits am Ende der Intralipid[®]-Infusion, oder - wie bei der STH-Menge - schon nach einer bis fünf Minuten, sondern erst später, so bei den NLP nach elf Min. und bei den HLP erst nach 30 Min. ein.

Dieses spätere Auftreten der FFS-Maxima und die besonders bei den HLP bis zur 90.Min. anhaltende Erhöhung der FFS-Menge deutet darauf hin, daß dieser Zuwachs nicht unmittelbar durch die in der Fetteulsion enthaltenen freien Fettsäuren bedingt sein kann. Wäre dies der Fall, dann hätte das Maximum der FFS am Ende der Fettinfusion liegen müssen; bei der bekannt kurzen Halbwertszeit der FFS von ca. zwei Min. hätte die Menge der freien Fettsäuren schon rasch nach der Infusion wieder den Ausgangswert erreicht haben müssen.

Bei den NLP nahm die FFS-Menge von 1890 μ Val auf 2686 μ Val, das heißt auf das 1,4fache zu, bei den HLP nahm sie von 2190 μ Val auf 2840 μ Val, das heißt auf das 1,3fache zu. Der Zuwachs der FFS-Mengen war in beiden Kollektiven nahezu gleich groß. Zwischen den FFS-Mengen der NLP und HLP ergaben sich jedoch insofern Unterschiede, als bei den HLP der FFS-Zuwachs länger anhielt als bei den NLP (s.Abb.12). Dieser Befund läßt vermuten, daß bei den HLP nicht nur die FFS-Bildung vermehrt, sondern auch ihr Abstrom gegenüber demjenigen der NLP verzögert ist.

Die Bildungsrate der FFS betrug bei den NLP vor Fettgabe 102, nach Fettgabe 126 μ Val/min/m², bei den HLP vor Fettgabe 125, nach Fettgabe 140 μ Val/min/m² (Tabelle VII).

Verhalten des Insulins und der Glukose: Nach der Fettgabe fiel bei den NLP die Insulinmenge in der EZF bis zur 120.Min. um 80 mE ab, die Glukose stieg dabei um 0,8 g an. Der Tiefpunkt der Insulinsenkung fiel zeitlich mit dem Gipfel der FFS-Erhöhung zusammen. Trotz der Senkung des Insulins und trotz des gleichzeitigen Anstiegs des STH, das bekanntlich hemmend auf den Glukosetransport in die Zelle wirkt, änderte sich der SELTZER-Index (IMI:Blutzucker) bei den NLP-Probanden nach der Fettgabe nicht (vor Fettgabe 21, nach Fettgabe 18). Auch bei den Hyperlipoproteinämikern war ein ähnlich gerichteter Trend im Verhalten der extrazellulären Insulinmenge zu beobachten. Die Glukosemenge und der SELTZER-Index blieben jedoch konstant (Tabelle VII). Die Abnahme der Insulinmenge nach Intralipid[®]-Gabe war in keinem der beiden Kollektive statistisch signifikant.

Zu 2)

STH-Inkretion bei Normolipoproteinämikern (K I) nach parenteraler Intralipid-Gabe bei vorausgegangener i.v. Glukosebelastung

Bei 19 Normolipoproteinämikern (K II) wurde Intralipid[®] 150 Min. nach dem intravenösen Glukosetoleranztest appliziert. In Anbetracht des unterschiedlichen Verhaltens des STH nach Glukosegabe werden die Ergebnisse wiederum getrennt nach STH-Typ A und STH-Typ B besprochen. Bei Typ A wurde Intralipid[®] in die ansteigende, bei Typ B in die abklingende STH-Inkretionsphase injiziert, wie der Vergleich zum normolipoproteinämischen Kontrollkollektiv K I, das ausschließlich Glukose erhalten hatte, ergab (Abb.14).

STH-Typ A: Bei den 13 Probanden mit STH-Typ A kam es nach Gabe von Intralipid[®] zu einer raschen und überschießenden Erhöhung der STH-Menge, die auch über derjenigen des Kontrollkollektivs K I lag. Das Maximum dieses STH-Anstieges stellte sich nach ca. 10 Min. ein. Danach sank die STH-Menge innerhalb von 40 Min. in den Bereich der Werte des Kontrollkollektivs ab (Abb.14).

Trotz des aus der graphischen Darstellung eindeutig ersichtlichen Anstieges der STH-Menge unmittelbar nach der Fettgabe ließ sich aus den Flächenintegralen über einen Zeitraum von 90 Min. eine STH-Menge errechnen, die gegenüber der STH-Menge des Kontrollkollektivs K I (ohne Fettgabe) keinen signifikanten Unterschied ergab (Tabelle XIII, S. 73). Bei dem Kontrollkollektiv wurde in Phase I (0 bis 150 Min.) eine STH-Menge von 70 ng/min/m² gebildet, in Phase II (151 bis 250 Min.) stieg die STH-Menge auf 432 ng/min/m², das heißt auf das sechsfache an (Tab.V, S.52). Beim Untersuchungskollektiv (K II) wurden in Phase I ca. 160, in Phase II, also nach Intralipid[®]-Gabe, 620 ng/min/m² gebildet (Tabelle VIII).

Der Zuwachs der STH-Menge zwischen Phase I und II betrug bei dem Kontrollkollektiv 362 ng/min/m², bei dem Untersuchungskollektiv 460 ng/min/m². Dieser Zuwachs war bei beiden Kollektiven statistisch signifikant (Tabelle XII, S. 72).

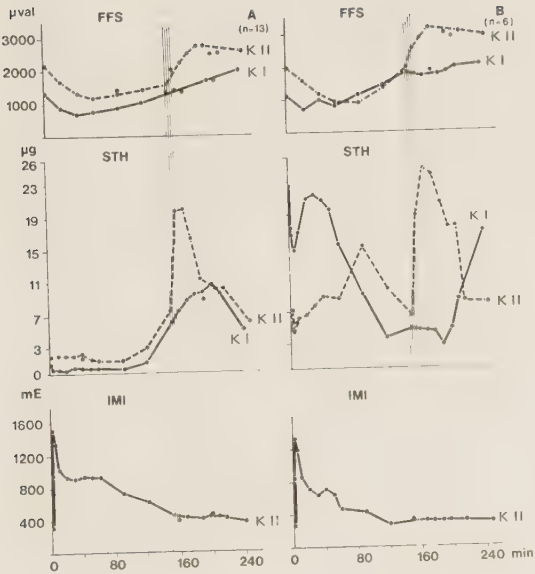


Abb.14: Verhalten von FFS, STH und Insulin bei Normolipoproteinämikern (K I und K II) nach i.v.GTT und i.v.Fett-Toleranztest, STH-Typ A und STH-Typ B.

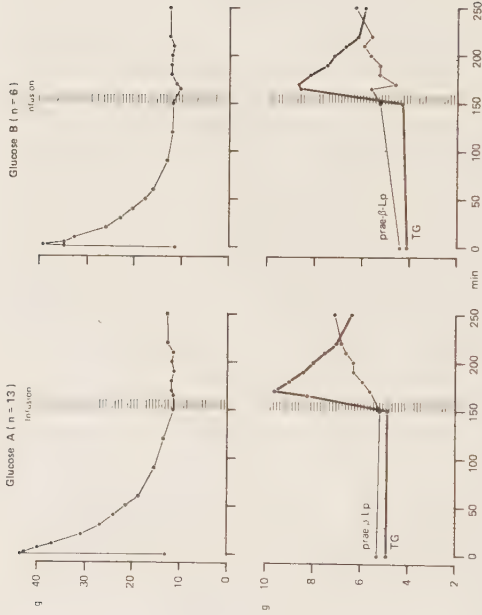


Abb.15: Verhalten der Glukose, der TG und der prä- β -Lipoproteine nach i.v. GTT und i.v.Fett-Toleranztest bei Normolipoproteinämikern (K II); STH-Typ A und STH-Typ B.

Tab.8

i.v. Glucose: Phase I (0 – 150 min) i.v. Intralipid: Phase II (151 – 250 min)

NORMOLIPO- PROTEINAMIKER (K II)	i.v. Glucose: Phase I (0 – 150 min)					i.v. Intralipid: Phase II (151 – 250 min)								
	BZ g	IMI mE	IMI: BZ mE/g	STH ng	FFS μval	Tg g	prae-β g	BZ g	IMI mE	IMI: BZ mE/g	STH ng	FFS μval	Tg g	prae-β g
STH-TYP A n = 13	1,026 ± 0,208	39,0 ± 24,8	36 ± 18	160 ± 218	82 ± 24	0,318 ± 0,212	0,251 ± 0,106	0,60 ± 0,08	22 ± 12	36 ± 28	620 ± 800	136 ± 37	0,418 ± 0,078	0,336 ± 0,096
STH-TYP B n = 6	0,910 ± 0,252	26,5 ± 17,3	29 ± 10	480 ± 280	83 ± 39	0,230 ± 0,084	0,248 ± 0,073	0,66 ± 0,2	17 ± 7,3	32 ± 17	760 ± 836	160 ± 36	0,448 ± 0,089	0,307 ± 0,110

Kollektiv II (NLP): Absolutmengen nach i.v.-Applikation von Glucose (0,33 g/kgKG) und Intralipid (0,1 g/kgKG), berechnet aus den Flächenintegralen
(Dimension: Menge/min/m² Körperoberfläche)

Tab.5 i.v. GLUCOSE: PHASE I (0 – 150 min) PHASE II (151 – 250 min)

Normolipo- proteinämiker (K I)	BZ g	IMI mE	IMI : BZ	STH ng	FFS μ val	Tg g	prae- β g	BZ g	IMI mE	IMI : BZ	STH ng	FFS μ val	Tg g	prae- β g
STH-TYP A n = 5	0,76 $\pm$ 0,098	19,8 $\pm$ 7,5	26 $\pm$ 11	70,0 $\pm$ 50,0	53 $\pm$ 23	0,16 $\pm$ 0,028	0,229 $\pm$ 0,008	0,54 $\pm$ 0,081	10,5 $\pm$ 6,3	27 $\pm$ 12	432 $\pm$ 250	90 $\pm$ 46	0,154 $\pm$ 0,50	0,190 $\pm$ 0,071
STH-TYP B n = 7	0,86 $\pm$ 0,248	24,3 $\pm$ 12,9	34 $\pm$ 26	684,0 $\pm$ 356	62 $\pm$ 12	0,122 $\pm$ 0,052	0,132 $\pm$ 0,049	0,60 $\pm$ 0,07	14,8 $\pm$ 9,4	25 $\pm$ 17	400 $\pm$ 242	113 $\pm$ 32	0,118 $\pm$ 0,042	0,154 $\pm$ 0,049

Vergleichskollektiv K I : Absolutmengen nach i.v.-Applikation von Glucose (0,33 g / kgKG), berechnet aus den Flächenintegralen (Dimension: Menge/min/m² Körperoberfläche)

STH-Typ B: Bei sechs Probanden des Untersuchungskollektivs K II fand sich eine paradoxe STH-Inkretion. Hier variierten nach Glukosegabe - ähnlich wie bei dem Kontrollkollektiv K I - sowohl die Zeitpunkte der STH-Maxima als auch die aktuelle STH-Menge erheblich. Beim Kontrollkollektiv fand sich ein früheres und höheres STH-Maximum als bei dem Untersuchungskollektiv (Abb.15).

Die STH-Menge betrug beim Kontrollkollektiv in Phase I 684 ng/min/m^2 , beim Untersuchungskollektiv 480 ng/min/m^2 (Tabellen VIII und V).

Intralipid[®], das bei diesem STH-Typ in die abklingende STH-Sekretionsphase appliziert wurde, führte nochmals zu einem STH-Anstieg. Das Maximum dieser zweiten STH-Erhöhung stellte sich ca. 20 Min. nach Intralipid[®]-Gabe ein. Die STH-Menge stieg von 480 (Phase I) auf 760 ng/min/m^2 (Phase II) an. Dieser Anstieg war jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle XII, S. 72). Auch beim Kontrollkollektiv (K I), das kein Intralipid[®] erhalten hatte, nahm die STH-Menge von der 200. Minute an wieder zu, hier wurde eine STH-Menge von 400 ng/min/m^2 berechnet. Sie erreichte aber nicht den Wert der Phase I, der 684 ng/min/m^2 betrug.

Obwohl beim Untersuchungskollektiv nach Fettgabe eine STH-Bildungsrate von 760 ng/min/m^2 und beim Kontrollkollektiv im selben Zeitraum eine STH-Menge von nur 400 ng/min/m^2 gebildet wurde, war diese Differenz von 360 ng/min/m^2 zwischen den beiden Kollektiven nicht signifikant (Tabelle XIII, S. 73).

Zusammenfassend ergibt sich, daß bei beiden STH-Inkretionstypen des Normalkollektivs K II Intralipid[®] eine STH-Inkretion hervorrief, die sich in einem frühzeitigen und raschen Anstieg der STH-Menge im Intravasalraum ausdrückte. Nach

Erreichen eines Maximums fiel die STH-Menge jedoch rasch wieder ab, so daß während der 90minütigen Beobachtungsphase nach Intralipid[®]-Gabe eine STH-Menge resultierte, die nicht eindeutig größer war als die des Vergleichskollektivs K I, das nur Glukose erhalten hatte.

Verhalten der FFS nach parenteraler Glukose- bzw. Intralipid[®]-Gabe bei Normolipoproteinämikern (K II).-----

Nach der Glukosegabe sanken in Phase I, das heißt zwischen der 1. und 150.Min. die FFS unabhängig vom STH-Inkretionstyp ab, von der 60.Min. stiegen sie bis zur 4.Stunde langsam an und überschritten dann den Ausgangswert (Abb. 14). Hervorzuheben ist, daß es bei den Probanden mit paradoxer STH-Inkretion weder im Kontroll- (K I)- noch beim Untersuchungskollektiv (K II) zu einer vermehrten FFS-Bildung kam. Die in der Zeiteinheit gebildeten FFS-Mengen waren bei beiden STH-Inkretionstypen beider Kollektive nicht verschieden (Tabelle VIII und Tabelle V). Im Gegensatz hierzu führte die anschließende Intralipid[®]-Gabe zu einer deutlichen Zunahme der FFS, die eindeutig über den Werten des Kontrollkollektivs lagen. Vergleicht man das Verhalten von STH und FFS in Phase II, dann zeigt sich, daß der Anstieg der freien Fettsäuren langsamer verlief als der des STH. Während zum Beispiel beim STH-Typ A die STH-Menge bereits 10 Min. nach der Fettapplikation um 14,5 μ g angestiegen war und hier ein Maximum erreicht hatte, stellte sich das Maximum der freien Fettsäuren erst nach 44 Min. ein, wobei die FFS-Menge von 1630 μ Val auf 2770 μ Val anstieg. Ähnliche Unterschiede in der Anstiegsgeschwindigkeit von STH und FFS ergaben sich auch bei den Probanden mit STH-Typ B:

So hatte beim STH-Typ B die STH-Menge etwa 10 Min. nach der Fettgabe um 17,8 μg zugenommen, die freien Fettsäuren hatten aber erst 20 Min. nach der Fettapplikation ihr Maximum erreicht. Die FFS-Menge stieg von 2040 auf 3240 μVal an. Aus den Flächenintegralen wurden die Bildungsraten der freien Fettsäuren errechnet. Bei den Probanden des Kontrollkollektivs (K I) mit STH-Typ A betrug sie nach der Glukosegabe bis zur 150.Min. im Durchschnitt 53 $\mu\text{Val}/\text{min}/\text{m}^2$ (Tabelle V). Für das Kontrollkollektiv (K II) wurden in dem gleichen Zeitraum mittlere FFS-Bildungsraten von 82 $\mu\text{Val}/\text{min}/\text{m}^2$ errechnet (Tabelle VIII). In der zweiten Phase war die in der Zeiteinheit gebildete FFS-Menge größer und zwar sowohl beim Kollektiv I als auch beim Kollektiv II, das zusätzlich noch Intralipid^(R) erhalten hatte. Beim Kontrollkollektiv wurden 90 μVal FFS/ min/m^2 und beim Kollektiv K II 136 μVal FFS/ min/m^2 gebildet. Der Unterschied im Zuwachs der FFS-Mengen zwischen den Untersuchungsphasen I und II war beim Kollektiv K I auf dem 10%-, beim Kollektiv K II auf dem 1%-Niveau signifikant (Tab.XII, S. 72). Darüber hinaus war in Phase II, das heißt nach Fettgabe, bei Probanden mit STH-Typ A (K II), die in der Zeiteinheit gebildete FFS-Menge signifikant größer als beim Kollektiv K I mit STH-Typ A (Tabelle XIII). Die gleichen Berechnungen der FFS-Bildung wurden auch bei den Probanden mit STH-Typ B durchgeführt. In Phase I wurde beim Kontrollkollektiv K I ca. 62 μVal FFS/ min/m^2 gebildet. Hervorzuheben ist, daß trotz paradoxer STH-Inkretion die FFS-Bildungsrate nicht erhöht war, wie der Vergleich der in der Zeiteinheit gebildeten FFS-Mengen zwischen STH-Typ A und STH-Typ B des Kontrollkollektivs zeigten. Auch bei letzterem stieg von der 150.bis zur 250.Min. die FFS-Bildungsrate auf 113 $\mu\text{Val}/\text{min}/\text{m}^2$ an. Der Unterschied der in der Zeiteinheit gebildeten FFS-Mengen zwischen den Untersuchungsphasen I und II war bei den Probanden mit STH-Typ B des Kontrollkollektivs (K I) auf dem 2%-Niveau signifikant (Tabelle XII).

Bei den Probanden mit STH-Typ B, die im Anschluß an die Glukose noch Fett erhalten hatten (K II), wurde in Phase I im Mittel $83 \mu\text{Val FFS}/\text{min}/\text{m}^2$ gebildet. Auch hier hatte - wie bei dem Kontrollkollektiv - die paradoxe STH-Inkretion keinen Einfluß auf die FFS-Bildung. Nach Gabe der Fettinfusion betrug sie in der Phase II $160 \mu\text{Val FFS}/\text{min}/\text{m}^2$. Der Unterschied in der FFS-Bildung zwischen beiden Beobachtungsphasen war hier nicht signifikant (Tabelle XII). Darüber hinaus zeigte der Vergleich der FFS-Raten zwischen Kollektiv K I und K II, daß beim Kollektiv K II nach der Fettgabe mehr FFS gebildet wurden als beim Kontrollkollektiv K I (Tabelle XIII).

Verhalten von Glukose und Insulin bei Normolipoproteinämikern nach Glukose- und Fettgabe (Abb. 15, Tabelle VIII).

Bei den normolipoproteinämischen Probanden (K II) wurde zusätzlich untersucht, wie sich die Insulinsekretion nach der Glukose- und Fettgabe verhielt und welchen Einfluß die Änderung der Insulinkonzentration auf die Mobilisation der freien Fettsäuren haben könnte. Es interessierte dabei, ob die Bildung der freien Fettsäuren gegensinnig durch Insulin und STH gesteuert wird. Es wurde weiter untersucht, ob durch die parenterale Fettgabe die Insulininkretion selbst supprimiert wird und es bei dem nachgewiesenen Anstieg des Wachstumshormons nach der Fettgabe über den bekannten Insulin-STH-Antagonismus zu einer Abschwächung des Insulineffektes auf den Glukosetransport kommt.

Bei den Probanden des Kontrollkollektivs (K I) war die Insulinbildungsrate nach Glukose bei den STH-Typen A und B nicht verschieden (Tabelle V, S.33).

In Phase I (0. bis 150. Min.) wurden beim STH-Typ A $19,8 \text{ mE/min/m}^2$ und beim STH-Typ B $24,3 \text{ mE/min/m}^2$ Insulin gebildet. Obwohl beim STH-Typ A und beim STH-Typ B in der gleichen Zeiteinheit ganz unterschiedliche STH-Mengen gebildet worden waren (Typ A = 70 ng/min/m^2 , Typ B = 684 ng/min/m^2) haben diese um den Faktor 10 verschiedenen STH-Mengen keinen wesentlichen Einfluß auf den Glukosetransport. Dies zeigte der SELTZER-Index, der beim Typ A 26 und beim Typ B 34 betrug.

Der SELTZER-Index stellt das Verhältnis von Glukoseabstrom pro Insulinmenge in der Zeiteinheit dar (IMI:BZ).

In Phase II (151 - 250 Min.) sanken beim STH-Typ A und B die in der Zeiteinheit gebildeten Insulinmengen ab, beim STH-Typ A von $19,8$ auf $10,5 \text{ mE/min/m}^2$ und beim Typ B von $24,3$ auf $14,8 \text{ mE/min/m}^2$. Beim STH-Typ A blieb trotz Anstieges des Wachstumshormons von 70 auf 432 ng/min/m^2 und der FFS von 53 auf $90 \text{ } \mu\text{Val/min/m}^2$ der SELTZER-Index mit 27 konstant. Beim STH-Typ B nahm bei einer Bildungsrate des STH, die in Phase I ca. 684 und in Phase II ca. 400 ng/min/m^2 betrug und bei einer Bildungsrate der FFS, die von 62 auf $113 \text{ } \mu\text{Val/min/m}^2$ angestiegen war, der SELTZER-Index sogar von 34 auf 25 ab.

Die gleichen Messungen wurden nach Glukose- und Fettgabe bei den Normolipoproteinämikern des Untersuchungskollektivs K II vorgenommen (Tabelle VIII). Hierbei ergab sich, daß die Fälle mit STH-Typ A in Phase I eine etwas größere Insulinbildungsrate hatten (39 mE/min/m^2) als Probanden mit STH-Typ B ($26,5 \text{ mE/min/m}^2$). Nach der Glukosegabe war bei den Probanden mit STH-Typ B, die in Phase I etwa dreimal so viel STH bildeten als die Probanden mit STH-Typ A, der SELTZER-Index mit 29 kleiner als beim STH-Typ A (=36).

Nach der Fettgabe und dem damit bedingten Anstieg des Wachstumshormons (Typ A von 160 auf 620 ng/min/m² ; Typ B von 480 auf 760 ng/min/m²) und des beschriebenen Zuwachses der freien Fettsäuren änderte sich aber beim STH-Typ A trotz Abnahme der Insulinbildungsrate von 39 auf 22 mE/min/m² und beim STH-Typ B von 26,5 auf 17,0 mE/min/m² der SELTZER-Index nicht. Beim STH-Typ A betrug er in den beiden Phasen 36, beim STH-Typ B in der ersten Phase 29 und in der zweiten Phase 32.

Aus diesen Befunden geht hervor, daß durch den schnellen und hohen Anstieg des Blutzuckers nach parenteraler Verabreichung von Glukose zunächst die STH-Inkretion gebremst und über die der Hyperglykämie folgende Hyperinsulinämie die Mobilisation von Depot-Fett verhindert wird. Auch bei Probanden mit paradoxer STH-Inkretion kam es über die vermehrte Insulinausschüttung zu einer verminderten Fett - mobilisation, obwohl bei diesen Fällen die Hyperglykämie nicht in der Lage war, die STH-Inkretion zu supprimieren. In Phase II kam es zu einer Senkung der Insulinbildungsrate, wodurch bei gleichzeitiger Erhöhung der STH-Menge die Mobilisation von freien Fettsäuren bedingt werden könnte. Andererseits reichte aber der Anstieg des Wachstumshormons und der der freien Fettsäuren nicht zur Abschwächung des Glukosetransportes aus, wie der Insulin-Glukose-Index zeigte.

Zu 3)

Verhalten der STH-Inkretion bei Hyperlipoproteinämikern (K III) nach parenteraler Fettgabe und vorheriger i.v. Glukosebelastung-----

Bei 29 Hyperlipoproteinämikern, von denen 22 den STH-Typ A und sieben den STH-Typ B hatten, wurde ebenfalls die STH- und Insulin-Inkretion sowie die FFS-Bildung gemessen. Erwähnt sei, daß Probanden mit STH-Typ A im Durchschnitt ein Übergewicht von 117%, die mit STH-Typ B ein solches von 115% hatten (Tabelle IV, S.60). Die beiden STH-Typen unterschieden sich deutlich in den zirkulierenden Lipidmengen. Diese waren bei den Probanden mit STH-Typ B größer als bei denen mit STH-Typ A (Abb.16, Tabelle IX). Die Ergebnisse von diesen 29 HLP-Fällen wurden einmal mit den Daten des Kontrollkollektivs (K I), das ausschließlich Glukose erhalten hatte, und zum anderen mit den Daten der Normolipoproteinämiker von Kollektiv K II, das sowohl Glukose als auch Fett erhalten hatte, verglichen (Abb.17 u.18, Tabelle X).

Verhalten der STH-Inkretion beim STH-Typ A : Nach i.v. Glukose kam es bei diesem STH-Typ zu keiner wesentlichen Suppression der STH-Inkretion. Die STH-Bildungsrate betrug 234 ng/min/m^2 , sie war im Vergleich zu den Normolipoproteinämikern des Kollektivs K I (70 ng/min/m^2) und K II (160 ng/min/m^2) etwas größer. Bei den HLP führte Intralipid[®] zu einem steilen Anstieg der STH-Menge, die einen zweigipfligen Verlauf zeigte. Der erste Gipfel wurde schon eine Minute nach beendeter Fettgabe erreicht, die STH-Menge betrug dabei $18,3 \mu\text{g}$. Der zweite Gipfel wurde nach ca. 40 Min. festgestellt und erreichte einen Wert von $15,2 \mu\text{g}$. Die aus den Flächenintegralen bestimmten STH-Mengen von beiden Untersuchungszeiträumen (Phase I und Phase II) lagen bei

Tab. 4

Kollektiv	n	Körpergewicht KG	% Ideal- gewicht	Totallipide g	Triglyceride g	prae- β -Lipoproteine g	FFS μ val
K I (NLP)	Typ A	68,5 $\pm$ 10,4	96,2 $\pm$ 4,9	21,85 $\pm$ 5,9	3,79 $\pm$ 1,25	5,43 $\pm$ 1,70	1240 $\pm$ 50
	Typ B	78,8 $\pm$ 18,0	98,6 $\pm$ 12,2	18,6 $\pm$ 4,0	2,78 $\pm$ 1,50	2,35 $\pm$ 0,79	1160 $\pm$ 40
K II (NLP)	Typ A	75,3 $\pm$ 6,6	115,1 $\pm$ 15,3	24,8 $\pm$ 2,8	4,80 $\pm$ 0,99	4,99 $\pm$ 1,10	2204 $\pm$ 96
	Typ B	75,1 $\pm$ 12,9	112 $\pm$ 15,0	22,5 $\pm$ 5,7	4,10 $\pm$ 1,48	4,43 $\pm$ 1,21	2030 $\pm$ 110
K III (HLP)	Typ A	79,4 $\pm$ 14,4	117 $\pm$ 19,7	38,6 $\pm$ 11,7	13,5 $\pm$ 8,2	15,8 $\pm$ 11,6	2440 $\pm$ 156
	Typ B	79,3 $\pm$ 8,3	115 $\pm$ 12,6	49,8 $\pm$ 16,9	17,4 $\pm$ 6,5	19,1 $\pm$ 5,6	2370 $\pm$ 550
K IV (NLP)	5	68,4 $\pm$ 25,1	118 $\pm$ 21	20,8 $\pm$ 4,8	3,8 $\pm$ 2,0	2,3 $\pm$ 0,9	1790 $\pm$ 190
K V (HLP)	7	67,2 $\pm$ 12,6	112 $\pm$ 15	35,0 $\pm$ 8,1	13,3 $\pm$ 5,8	13,3 $\pm$ 10,5	2190 $\pm$ 200

Basalwerte für das KG, die Totallipide, die Triglyceride, die prae- β -Lipoproteine und die freien Fettsäuren bei Normo- und Hyperlipoprotein-ämikern der Kollektive I – V.

(Dimension: Menge im Plasma-Volumen)

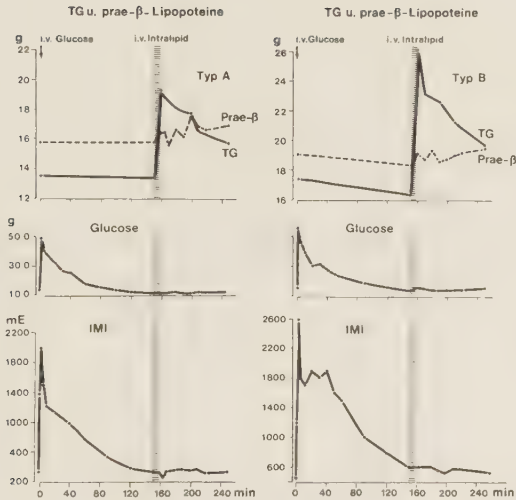


Abb.16: Verhalten von Insulin, Glukose, der prä-β-Lipoproteine und der Triglyzeridwerte nach i.v.Gabe von Glukose und Intralipid bei Hyperlipoproteinämikern (K II).

Links: STH-Typ A
Rechts: STH-Typ B

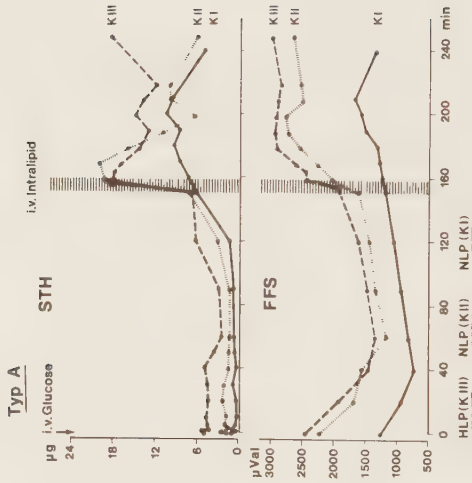


Abb. 17: Verlauf von STH und FFS nach alleiniger Gabe von Glukose (K I) bzw. nach Glukose und Intralipid[®] (K II und K III) bei STH-Typ A.

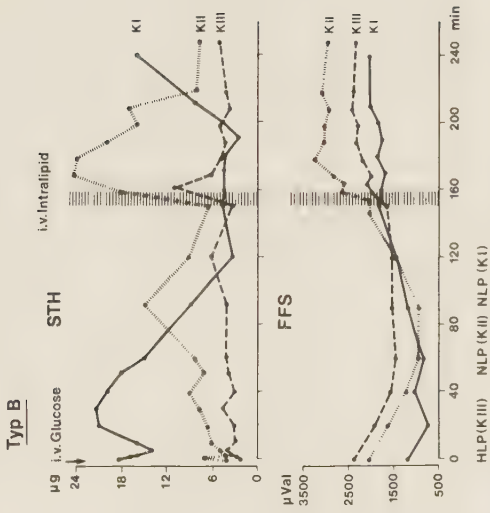


Abb. 18: Verlauf von STH und FFS nach alleiniger Glukosegabe (K I), bzw. nach Glukose- und Intralipid-Gabe (K II und K III) beim STH-Typ B.

Tab.9	i.v. GLUCOSE: PHASE I (0 – 150 min)							i.v. INTRALIPID: PHASE II (151 – 250 min)							
	Hyperlipo- proteinämiker (K III)	BZ g	IMI mE	IMI : BZ mE/g	STH ng	FFS μval	Tg g	prae-β g	BZ g	IMI mE	IMI: BZ mE/g	STH ng	FFS μval	Tg g	prae-β g
STH-TYP A n = 22		0,976 ± 0,206	35 ± 21	37 ± 23	234 ± 208	85 ± 42	0,684 ± 0,418	0,788 ± 0,579	0,604 ± 0,09	17,6 ± 10	29 ± 16	606 ± 726	142 ± 45	0,850 ± 0,374	0,832 ± 0,530
STH-TYP B n = 7		1,220 ± 0,390	66 ± 29	54 ± 19	220 ± 250	84 ± 27	1,056 ± 0,726	0,968 ± 0,323	0,762 ± 0,316	30,1 ± 17,6	40 ± 16	238 ± 264	115 ± 21	1,244 ± 0,596	0,962 ± 0,321

Kollektiv III (HLP) : Absolutmengen nach Glucosegabe (Phase I) und nach Fettgabe (Phase II), berechnet aus dem Flächenintegral (Dimension: Menge/min/m² Körperoberfläche).

Tab.10	PHASE I (0 – 150 min)					PHASE II (151 – 250 min)				
	TYP A		TYP B			TYP A		TYP B		
	K I	K II	K I	K II	K III	K I	K II	K I	K II	K III
BZ (g/min/m ²)	0,762	1,030	0,976	0,852	0,910	1,220	0,54	0,60	0,60	0,66
IMI (mE/min/m ²)	19,8	39,0	35,0	24,3	26,5	66	10,5	22,0	17,6	14,8
IMI : BZ	26	36	36	24	29	54	27	36	29	25
STH (ng/min/m ²)	70	160	234	684	480	220	432	620	606	400
FFS (μ val/min/m ²)	53	80	85	62	83	84	90	132	142	113

Bildungsrate von BZ, IMI, STH und FFS bei STH—Typ A und B nach i.v.—Gabe von Glucose (Phase I = 0 – 150 min) sowie Intralipid (Phase II = 151 – 250 min)

K I = Vergleichskollektiv : Normolipoproteinämiker : i.v.—Glucose

K II = Normolipoproteinämiker : i.v.—Glucose + i.v.—Intralipid

K III = Hyperlipoproteinämiker : i.v.—Glucose + i.v.—Intralipid

234 bzw. 606 ng/min/m². Der Zuwachs in der STH-Bildung war mit $p < 0,02$ signifikant (Tab.XII, S. 72). Bei den Hyperlipoproteinämikern wurde im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv K I nach der Fettgabe nicht mehr STH gebildet. Beim Kontrollkollektiv lag die STH-Menge zwischen der 151. und 250. Minute bei 432 ng/min/m². Auch zwischen den STH-Bildungsraten des Kollektivs K II und K III fand sich kein signifikanter Unterschied (Tab.XIII, S. 73). Bei den normolipoproteinämischen Probanden des K II wurden nach Intralipid[®]-Gabe 620 ng STH/min/m² gebildet.

Verhalten der STH-Inkretion beim STH-Typ B: Bei sieben Hyperlipoproteinämikern mit STH-Typ B des Kollektivs K III wurde nach Glukosegabe in Phase I weniger STH gebildet (220 ng/min/m²) als bei den Normolipoproteinämikern mit STH-Typ B der Kollektive K I und K II (K I = 684, K II = 480 ng/min/m²). Bei diesen Hyperlipoproteinämikern stieg nach der Intralipid[®]-Gabe die STH-Menge innerhalb von fünf Minuten von 3,8 µg auf 10 µg an, sie sank aber bis zur 10. Minute wieder auf 6,5 µg ab. Die STH-Bildungsrate von Phase I (= 220 ng/min/m²) und von Phase II (= 238 ng/min/m²) waren somit identisch, zumal es bei diesen HLP-Probanden mit STH-Typ B nach Fettgabe zu keinem zweiten Anstieg der STH-Inkretion kam.

Das Fehlen einer vermehrten STH-Ausschüttung bei diesen Hyperlipoproteinämikern könnte u.a. dadurch bedingt sein, daß bei den schon sehr hohen Triglyzeridausgangswerten das applizierte Intralipid[®] die zirkulierende Neutralfettmenge nur unwesentlich erhöhte und dadurch die Stimulierung der STH-Inkretion ausblieb. Diese Stimulierung durch Intralipid[®] war hingegen bei allen NLP sowie jenen HLP mit STH-Typ A und deutlich niedrigeren Triglyzeridkonzentrationen zu erzielen.

Verhalten der FFS nach parenteraler Applikation von Glukose und Intralipid[®] bei Hyperlipoproteinämikern (K III):

Die Hyperlipoproteinämiker hatten höhere FFS-Ausgangswerte als die NLP (Tabellen III und IV, S.22 u.30). Die i.v. Glukosegabe führte hier - ähnlich wie bei den NLP - zu einer Senkung der FFS (Abb.17 und 18). Diese hielt etwa 60 Min. an. Die zirkulierende FFS-Menge stieg danach langsam wieder an, sie hatte aber innerhalb von 150 Min. noch nicht wieder den Ausgangswert erreicht. Nach Intralipid[®] kam es - wie bei den NLP - zu einem Anstieg der FFS und zwar ganz unabhängig davon, welcher STH-Inkretionstyp vorlag. Der STH-Inkretionstyp A oder B hatten auch keinen Einfluß auf die FFS-Menge in der ersten Stunde nach der Glukosegabe. Zum besseren Verständnis erfolgte aber auch hier eine getrennte Besprechung des Verhaltens der FFS bei den STH-Typen A und B.

Hyperlipoproteinämiker mit STH-Typ A zeigten zwischen der 30. und 40.Min. nach Fettgabe einen FFS-Anstieg im Plasma-raum von 1970 auf 2960 μ Val, also um ca.990 μ Val. Bei den Probanden mit STH-Typ B und etwas geringerer FFS-Ausgangsmenge nahm diese nach Intralipid[®]-Gabe von 1620 auf 2430 μ Val - also im Mittel um 810 μ Val - zu. Wurden die Flächenintegrale zugrunde gelegt, dann errechnete sich hieraus für die HLP-Fälle mit STH-Typ A und STH-Typ B der Phase I, also nach Glukosegabe, eine FFS-Bildungsrate von 85 bzw. 84 μ Val/min/ m^2 (Tabelle IX). Beim STH-Typ A stieg nach Intralipid-Gabe die Bildungsrate auf 142 μ Val FFS/min/ m^2 und bei den Probanden mit STH-Typ B auf 115 μ Val FFS/min/ m^2 an. Die Unterschiede in den Bildungsraten der FFS zwischen den Untersuchungsphasen waren bei beiden STH-Typen signifikant (Tabelle XII). Die FFS-Bildungsrate war nach Fettgabe bei den Hyperlipoproteinämikern sogar größer als bei den Normolipoproteinämikern, die nur Glukose erhalten hatten (K I = 90 μ Val FFS/min/ m^2) (Tabelle XIII). Kein Unter -

schied ergab sich zu den normolipoproteinämischen Probanden des Kollektivs K II, die ebenfalls Fett erhielten. Bei den HLP-Probanden mit STH-Typ B wurden in Phase II bei einer Bildungsrate von 238 ng/min/m^2 STH im Durchschnitt $115 \text{ } \mu\text{Val FFS/min/m}^2$ gebildet.

An dieser Stelle soll noch einmal gesagt werden, daß der Anstieg der freien Fettsäuren nach der Intralipid⁽⁴⁾-Gabe nicht mit der Zufuhr von FFS der Fettemulsion zusammenhängt. Das Maximum der zugeführten FFS hätte dann am Ende der Fettapplikation liegen müssen, was nicht der Fall war. Der nach beendeter Intralipid⁽⁴⁾-Applikation nachgewiesene deutliche, aber verlangsamte Anstieg der FFS im Plasma kann nur durch die Hydrolyse von Depot-Fett oder durch eine intravasale Spaltung der exogen zugeführten Triglyzeride erklärt werden. Ob dieser, zwischen der 150. und 250. Min. einsetzende FFS-Anstieg aber durch die vermehrte STH-Inkretion bedingt wurde oder ob hierauf die Abnahme der Insulin-Inkretion einen Einfluß hatte, wird im folgenden besprochen.

Verhalten der Insulinsekretion nach Glukose- und Fettgabe bei Hyperlipoproteinämikern (K III) (Abb.16, Tabellen IX und X):

STH-Typ A: Ähnlich wie bei den Normolipoproteinämikern kam es bei den Hyperlipoproteinämikern nach intravenöser Glukosegabe zu einem steilen Anstieg der Insulinmenge mit einem Maximum nach zwei Minuten. Die Insulinmenge fiel nach Erreichen des Maximums biphasisch ab, innerhalb von 150 Min. war der Ausgangswert vor der Glukoseapplikation erreicht. In diesem Zeitraum wurden im Durchschnitt $35 \text{ mE Insulin/min/m}^2$ gebildet. Normo- (K II) und Hyperlipoproteinämiker (K III) unterschieden sich nicht in den nach Glukosegabe gebildeten Insulinmengen (Tabelle X). Beim Kollektiv K II waren es

in Phase I 39 mE/min/m^2 , beim Kollektiv K III 36 mE/min/m^2 . Beim Normalkollektiv K I wurde nur eine Insulinbildungsrate von $19,8 \text{ mE/min/m}^2$ festgestellt. Bei den Hyperlipoproteinämikern mit STH-Typ A betrug der Insulin-Glukose-Index 36, bei dem Kontrollkollektiv K I 26 und beim Kollektiv K II 36. In Phase II, das heißt nach Fettgabe, kam es zu einer Abnahme der extrazellulären Insulin- und Glukosemenge. In der zweiten Phase wurde bei den HLP nur $17,6 \text{ mE/min/m}^2$, also wesentlich weniger Insulin als in Phase I (35 mE/min/m^2) gebildet. Eine Abnahme der Insulinbildungsrate war in Phase II auch bei den Kontrollkollektiven (K I: 10,5; K II: 22 mE/min/m^2) festzustellen (Tabelle X).

In Phase II nahm der Insulin-Glukose-Index von 36 auf 29 ab. Dieser Befund ist insofern überraschend, weil nach der Fettgabe die STH-Bildungsrate von 234 auf 606 ng/min/m^2 und die der freien Fettsäuren von 85 auf $142 \text{ } \mu\text{Val/min/m}^2$ anstiegen. Durch beide Vorgänge, Anstieg der freien Fettsäuren und Anstieg des Wachstumshormons bei gleichzeitiger Abnahme der Insulinbildungsrate, wäre eine Hemmung des insulinabhängigen Glukosetransportes zu erwarten gewesen. Durch die Senkung der Insulinbildungsrate in Phase II, also nach Fettgabe, könnte aber die allmählich einsetzende und überschießende Lipolyse erklärt werden.

STH-Typ B: Die HLP-Probanden mit STH-Typ B hatten in Phase I nach Glukosegabe im Vergleich zu den HLP-Probanden mit STH-Typ A und im Vergleich zu den Probanden der Kollektive K I und K II die höchste Insulininkretion von 66 mE/min/m^2 (Tabelle X). Hierbei fand sich eine zweigipflige Insulininkretion (Abb.16). Das erste Maximum trat, ähnlich wie beim STH-Typ A, schon zwei Minuten nach Glukoseapplikation auf. Das zweite Maximum wurde hingegen erst nach 40 Min. erreicht. Dieser Befund spricht für eine Sekretionsstarre der β -Zellen - eine Beobachtung, wie sie häufig bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie und Übergewichtigkeit gemacht wird. Im Vergleich zu den HLP-Fällen mit STH-Typ A war bei

diesen Hyperlipoproteinämikern mit STH-Typ B auch nach 150 Min. noch nicht wieder der Ausgangswert der Insulinmenge erreicht. Intralipid[®] hatte keinen Effekt auf die Insulinsekretion. So blieb zwischen der 150. und 250. Min. die zirkulierende Insulinmenge nahezu konstant. Sie zeigte zwar zwischen der 180. und 200. Min. einen geringen Abfall, dieser war aber statistisch nicht zu sichern. Insgesamt kam es in Phase II nach Fettgabe zu einer Abnahme der Insulinmenge von 66 auf 30,1 mE/min/m². Bei diesen Probanden wurde ein sehr hoher SELTZER-Index von 54 berechnet. Während die Abnahme der Insulinbildungsrate 50% betrug, fand sich bei dem SELTZER-Index keine ähnliche Abnahme. Er fiel nur von 54 auf 40 ab. Der hier in beiden Phasen relativ hohe SELTZER-Index spricht für einen ungünstigen Insulin-Glukose-Wirkungsgradienten. Die Impedanz des Glukosetransportes war nicht mit einer vermehrten Bildung des Wachstumshormons zu erklären, dessen Menge in beiden Phasen relativ niedrig war (220 bzw. 238 ng/min/m²). Dasselbe trifft auch für die FFS zu, die in hohen Konzentrationen die Insulinbildung hemmen können. Die Bildungsrate der FFS betrug in beiden Phasen nur 84 bzw. 115 μ Val/min/m², sie war somit nicht größer als bei den Kontrollkollektiven.

VI. SIGNIFIKANZTABELLEN

Tab. 11

Kollektiv	% Idealgew.	IM I	Glucose	K %/min	STH	FFS
NLP normgew. NLP übergew.	< 0,01	n.s.	< 0,05	< 0,01	n.s.	n.s.
NLP normgew. HLP normgew.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,1
NLP normgew. HLP übergew.	< 0,01	< 0,02	< 0,05	n.s.	n.s.	< 0,1
TG 200 – 400 mg						
NLP normgew. HLP übergew.	< 0,01	n.s.	< 0,05	n.s.	n.s.	n.s.
TG 400 – 600 mg						
NLP normgew. HLP übergew.	< 0,01	< 0,02	< 0,01	0,01	n.s.	< 0,01
TG > 600 mg						

Signifikanztabelle für den Vergleich der Basalwerte von IMI, Glucose, STH und FFS sowie der Glucose-eliminationsrate K%/min von übergewichtigen NLP und HLP zu normalgewichtigen NLP.

Tab.12

Kollektiv K Typ	Vergleich STH zu STH 0 - 150 min 151 - 250 min	Vergleich FFS zu FFS 0 - 150 min 151 - 250 min
I A	< 0,10	< 0,1
B	n.s.	< 0,02
II A	< 0,01	< 0,02
B	n.s.	n.s.
III A	< 0,01	< 0,01
B	n.s.	< 0,05
IV	n.s.	< 0,05
V	n.s.	< 0,02

Signifikanztabelle für das STH und die FFS bei den Kollektiven K I - K V, verglichen werden die Daten aus Phase I mit denen aus Phase II.

Tab. 13

Kollektiv	Typ	STH 0 - 150'	STH 151 - 250'	FFS 0 - 150'	FFS 151 - 250'
KII : KI	A	n.s.	n.s.	< 0,05	< 0,05
	B	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,05
KIII : KI	A	< 0,1	n.s.	< 0,1	< 0,01
	B	n.s.	n.s.	0,05	n.s.
KII : KIII	A	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	B	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Signifikanztabelle für das Verhalten des STH und des FFS nach Glucose- und Fettgabe bei NLP und HLP. Bezugswerte sind die Daten von Kollektiv KI, das nur Glucose erhielt.

VII. DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde der Effekt einer raschen Triglyzeriderhöhung im Blutserum auf die STH-Inkretion bei Normo- und Hyperlipoproteinämikern untersucht. Intralipid⁽²⁾ (10%) wurde als Bolus entweder allein oder im Anschluß an einen vorangegangenen i.v.Glukosetoleranztest appliziert. In Anbetracht der Vielzahl der dabei zu behandelnden Fragen sollen die Ergebnisse unter folgenden Gesichtspunkten besprochen werden:

- a) Verhalten der STH-Basalwerte bei NLP und HLP,
- b) Häufigkeit einer paradoxen STH-Sekretion bei NLP und HLP,
- c) Verhalten der STH-Sekretion nach parenteraler Gabe von Fett allein bzw. nach vorangegangenem intravenösen Glukosetoleranztest,
- d) Bestimmung der absoluten STH-Sekretion nach Suppression bzw. Stimulation,
- e) Wechselwirkungen zwischen STH und Insulin im Fett- und Kohlenhydrathaushalt,
- f) Verhalten des Triglyzeridabstromes (Intralipid⁽²⁾) bei NLP und HLP.

a) Verhalten der STH-Basalwerte bei NLP und HLP

Die Untersuchungen zeigten, daß sich die Basalwerte des Wachstumshormons, der freien Fettsäuren, der Glukose und des Insulins bei Normo- und Hyperlipoproteinämikern unterschieden. Die STH-Basalwerte standen in reziprokem Verhältnis zur Höhe der Triglyzeride (MUGGEO et al. (61)), sie waren bei den Hyperlipoproteinämikern, die gleichzeitig Übergewichtig waren, besonders niedrig. Die Abhängigkeit der STH-Inkretion von der Höhe der Triglyzeride einerseits und dem Übergewicht andererseits muß jedoch mit Vorbehalt betrachtet werden. Bei den Hyperlipoproteinämikern bestand meist neben der Übergewichtigkeit auch eine Erhöhung des

Blutzuckers und der freien Fettsäuren. Hierdurch wird die STH-Sekretion - wie seit langem bekannt - gebremst. Bei Probanden mit Hyperlipoproteinämie Typ IV stellten MUGGEO et al. (1973) neben einer verminderten STH-Basalsekretion auch eine deutlich abgeschwächte STH-Antwort auf Glucagon und Arginin fest. Im Gegensatz hierzu war die STH-Inkretion auf Insulin im allgemeinen normal, lediglich bei HLP-Probanden mit extrem hohen Triglyzeridkonzentrationen war sie herabgesetzt. Ähnliche Beobachtungen machten SCANDELLARI et al. (1973) (82) bei primärer oder sekundärer Hyperlipoproteinämie. Hier blieb ebenfalls die STH-Antwort auf Arginin aus, die auf Insulin war normal. Nach Senkung der Triglyzeride durch Clofibrat wurde die STH-Sekretion wieder normal, ohne daß hierbei wesentliche Veränderungen in der Konzentration von Glukose oder der freien Fettsäuren nachzuweisen waren (MUGGEO et al. 1973). Diese Autoren vermuteten deshalb, daß den Triglyzeriden ein suppressorischer Effekt auf die STH-Inkretion zuzuschreiben sei.

Keinen Einfluß auf die STH-Inkretion soll nach MUGGEO et al. die Serumcholesterinkonzentration haben. FRIEDMAN et al. (1974) (25) zeigten hingegen bei Fällen mit erhöhten Cholesterinwerten eine verminderte STH-Antwort auf Arginin. Das Wachstumshormon soll die Zusammensetzung der Triglyzeride an freien Fettsäuren beeinflussen (48) und die Triglyzeridbildung in der Leber steigern; diese werden nach Erreichen extrem hoher Konzentrationen von der Leber in die Blutbahn abgegeben (40, 99).

AZIZI (3) beobachtete nach intramuskulärer STH-Gabe bei Diabetikern einen Anstieg der Triglyzeride im Serum. Diesem Triglyzeridanstieg, der sein Maximum nach ca. zwei Stunden erreichte, ging als Folge der durch die STH-Gabe vermehrten Fettmobilisation ein Anstieg der freien Fettsäuren mit Ma-

ximum nach der vierten bis fünften Stunde voraus. AZIZI et al. sahen den Triglyzeridanstieg als sekundären Effekt des Wachstumshormons an. Auch bei Patienten mit latentem Diabetes mellitus führte STH zu einem Triglyzeridanstieg, der größer war als bei Normalpersonen. AZIZI et al. halten diesen Befund für diagnostisch wichtig zur Aufdeckung einer latent diabetischen Stoffwechsellage. Diese Autoren waren ferner der Auffassung, daß auch die bei Frauen beobachtete Triglyzeriderhöhung nach Einnahme von Östrogenhaltigen Kontrazeptiva mit einer sekundär bedingten STH-Mehrinkretion zusammenhängen könnte. Im gleichen Sinne wurde auch die in der Schwangerschaft vom dritten Monat bis zur Geburt nachweisbare Triglyzeriderhöhung als Effekt des in dieser Zeit ansteigenden humanen plazentaren Laktogens (HLP) gedeutet, das in seiner biologischen Wirksamkeit dem STH ähnlich ist (26). FRIEDMAN u. BYERS (1974) (25) sahen nach siebentägiger Verabreichung von je 10 mg STH pro Tag eine Erhöhung der Triglyzeride und der prä- β -Lipoproteine. Gleichzeitig kam es zu einem Absinken des Serumcholesterins. Diese Senkung des Cholesterins war für die Autoren Anlaß, Wachstumshormon zur Behandlung der Hypercholesterinämie zu empfehlen. ALOIA (2), der bei alten Männern mit Osteoporose eine STH-Langzeitbehandlung durchführte, sah darunter weder eine Triglyzeriderhöhung noch eine Senkung des Serumcholesterins. Es kam vielmehr zu einem Anstieg des Blutzuckers und zur Manifestation einer latent diabetischen Stoffwechsellage. Er warnte daher vor einer Langzeittherapie mit STH ausdrücklich.

Im Gegensatz zu FRIEDMAN u. BYERS (25) fanden MERIMEE et al. (59) eine Triglyzerid- und Cholesterinerhöhung bei Patienten mit STH-Mangel. Diese Hyperlipidämie sahen sie eher als indirekten Effekt, - Folge der

neben dem STH-Mangel gleichzeitig bestehenden gestörten Glukosetoleranz - an. Das STH dürfte demnach auf den Fettstoffwechsel von untergeordneter Bedeutung sein. Hierfür spräche auch die frühere Beobachtung von MERIMEE et al. (58), die bei hypophysären Zwergen mit STH-Mangel gemacht wurde: Trotz Fehlens des Wachstumshormons kam es im Hungerzustand zum Anstieg der Triglyzeride und der freien Fettsäuren.

Ob das Wachstumshormon in der Pathogenese der Adipositas eine Rolle spielt, bzw. ob die Fettsucht selbst hemmend auf die STH-Inkretion einwirkt, wurde von zahlreichen Autoren diskutiert (5, 13, 18, 30, 68, 75, 79, 90). Bei adipösen Probanden wurde neben Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, die - wie dargelegt - in Blutzuckererhöhung, Anstieg der Triglyzeride und der freien Fettsäuren sowie in erhöhten Insulinbasalwerten bestehen können, eine verminderte oder fehlende STH-Sekretion gefunden. Nach den Untersuchungen von QUABBE (69) zeigen Fettsüchtige besonders im Schlaf fehlende oder erniedrigte STH-Peaks. Hierauf haben später auch andere Autoren aufmerksam gemacht (15, 21, 44, 54, 89, 97). Aus diesen Befunden wurde früher geschlossen, daß die Fettsucht mit einer Störung der STH-Inkretion einhergehen könne oder sogar auf einem Mangel an STH beruhe. Durch den Fortfall des lipolytischen Effektes des Wachstumshormons könnten die Fettdepots nicht mehr mobilisiert werden (79). QUABBE u. HELGE (68) schlossen sich dieser Ansicht aufgrund folgender Beobachtungen nicht an: Bei hypophysektomierten Probanden kam es nach Insulin-Hypoglykämie oder Muskularbeit ebenfalls zu einer wenn auch verzögerten - Lipolyse. Es wurden deshalb, da STH nicht die Ursache sein konnte, andere Hormone wie Katecholamine oder ACTH für die Mobilisierung des Depotfettes verantwortlich gemacht. Dem Wachstumshormon komme sicher keine ursächliche Rolle bei der Entstehung der Adipositas zu. Daß Fettsüchtige trotz STH-Mangels in der Lage sind, ihre Fettreserven zu mobilisieren, ja sogar mehr Fett zu verbrennen als Gesunde, wird als Adaptation an ein niedrigeres STH-Niveau angesehen.

b) Häufigkeit einer paradoxen STH-Inkretion bei NLP und HLP

Bei einem Teil der Probanden fiel auf, daß nach Glukosegabe das Wachstumshormon vorzeitig ausgeschüttet wurde. Diese in der Literatur als paradox bezeichnete STH-Inkretion fand sich sowohl bei den Normo- als auch bei den Hyperlipoproteinämikern. Normalerweise führt die Erhöhung des Blutzuckers für 90-120 Min. zu einer Suppression des Wachstumshormons. Ein derartiges Verhalten zeigten die meisten Probanden, sie wurden in dieser Arbeit als STH-Inkretionstyp A bezeichnet. Probanden, bei denen unmittelbar nach Glukosegabe überschießend Wachstumshormon gebildet wurde, wurden als paradoxer STH-Inkretionstyp B bezeichnet.

Unter einer paradoxen STH-Inkretion versteht man eine spontane, nicht vorhersehbare STH-Erhöhung. Für dieses Phänomen gibt es zahlreiche Beschreibungen: GLICK et al. (30) beobachteten es bei gesunden jungen Probanden unter Bettruhe ohne erkennbaren Streß; GREENWOOD u. LANDON (31) sahen diese Reaktion unter emotionalem Streß. Paradoxes STH-Verhalten wurde ferner bei chronischen Eiweißmangelerkrankungen (67) beschrieben, wobei die paradox gesteigerte STH-Inkretion durch Glukose nicht supprimiert werden konnte, sie wurde aber durch Eiweißgabe aufgehoben. Auch bei chronischen Lebererkrankungen (6) und bei chronischer Niereninsuffizienz (80, 91) trat sie auf. Bei schwerer Schlafmittelintoxikation wurde sie gleichzeitig mit einer pathologischen Glukosetoleranz beobachtet (88).

In dieser Untersuchungsreihe sahen wir bei 42% der NLP und bei 32% der HLP nach i.v. Glukosegabe eine paradoxe STH-Reaktion. SCHRÖDER (90) fand sie bei 41 Normolipoproteinämikern in 22%. Während der paradoxen STH-Inkretion war eine weitere Steigerung durch Insulin oder Arginin nicht möglich.

c) Verhalten der STH-Sekretion nach parenteraler Gabe von Fett allein bzw. nach vorangegangenem intravenösem Glukosetoleranztest -----

Durch eine rasche Erhöhung der Neutralfette im Blutserum, entweder allein oder im Anschluß an eine vorangegangene Glukosegabe, kam es sowohl bei den Normo- als auch bei den Hyperlipoproteinämikern zu einer vermehrten STH-Ausschüttung. Auch bei den Probanden, bei denen nach i.v. Glukosegabe in der Phase des reaktiven Blutzuckerabfalls bereits eine gesteigerte STH-Inkretion aufgetreten war, führte die Fettgabe noch zu einer weiteren überschießenden STH-Ausschüttung. Dieser Befund ist insofern auffällig, als hinsichtlich der STH-Stimulation oder -Suppression durch Neutralfett vorwiegend gegenteilige Auffassungen bestehen. Wie schon erwähnt, schreibt MUGGIO et al. den Triglyzeriden einen suppressorischen Effekt zu, ein Befund, der von BLACKARD et al. (9) nicht bestätigt werden konnte. Orale Gabe von Kornöl (Lipomul) führte zu keiner Senkung der STH-Konzentration. Wurde zum Lipomul auch noch Heparin gegeben, dann sank die Konzentration des Wachstumshormons schließlich ab. Dieser Befund ist jedoch nicht mit der Erhöhung der Neutralfette im Blutserum, sondern mit deren Hydrolyse zu freien Fettsäuren und Glycerin zu erklären. So beobachtete BLACKARD (8) bei Rhesus-Affen nach Infusion von 1 - 2,5 g Intralipid^(*)/kg KG einen Anstieg der freien Fettsäuren bis auf 6 mMol/l. Bei dieser durch die Neutralfett- und Heparin-Gabe hervorgerufenen Erhöhung der freien Fettsäuren blieb auch die sonst durch Insulin provozierbare STH-Sekretion aus. HANSEN (36) sah hingegen bei Jugendlichen nach Intralipid^(*) (0,025 - 0,045 g/kg KG) trotz Anstiegs der freien Fettsäuren auf das Drei- bis Sechsfache keine STH-Suppression einer durch körperliche Arbeit stimulierten STH-Sekretion. Dies war auch dann nicht möglich, wenn er dem Fett Heparin beifügte. Im Gegensatz hierzu stellten RAPTIS et al. (75) 200 Min. nach oraler bzw. 120 Min. nach intravenöser Verabfolgung von 40 g Intralipid^(*) eine Senkung des Wachstumshormons um ca. 50% fest, wobei aber gleichzeitig die freien Fettsäuren auf das Drei- bis Zehnfache angestiegen waren.

Die in dieser Untersuchungsreihe durch Intralipid⁽⁶⁾-Gabe hervorgerufene STH-Inkretion kann folgendermaßen gedeutet werden:

1. durch eine direkte Stimulierung hypothalamischer Zentren
und
2. durch eine der parenteralen Fettgabe folgende Sofort- oder Fremdkörperreaktion.

Eine direkte Stimulierung des Hypothalamus durch Lipomikronen der Fettlösung ist aufgrund deren Teilchengröße von 0,13 bis 1,0 nm nicht sehr wahrscheinlich, da die Partikel kaum die Blut-Hirnschranke passieren dürften. Deshalb kommt eher eine Sofort- oder Fremdkörperreaktion als Ursache dieser STH-Stimulation in Betracht. Aus der parenteralen Ernährung, speziell nach Verabfolgung von Fettemulsionen, ist bekannt, daß diese zu thermo- oder pyrogenen Reaktionen mit Schüttelfrost, Rücken- und Brustschmerzen sowie zu Nausea und Urtikaria führen können. Bei Langzeittherapie mit Fettemulsionen wurde das sogenannte "overloading-Syndrom" beschrieben, bei dem sich eine Hypertriglyzeridämie, eine Hepatosplenomegalie, Ikterus mit eingeschränkter Leberfunktion, Magenulcera sowie Symptome der hämorrhagischen Diathese mit Thrombozytopenie und Prothrombinmangel fanden (66, 87). Im Rahmen der Fremdkörperreaktion wird vermehrt Adrenalin ausgeschüttet, das seinerseits die Lipolyse steigert und die STH-Sekretion stimuliert (52, 99). Der in dieser Untersuchung beobachtete, der STH-Inkretion folgende Anstieg der FFS könnte mit einer derartigen Adrenalinausschüttung erklärt werden; er kann nicht durch die vermehrte STH-Ausschüttung bedingt sein, da er hierfür zu früh einsetzte. Normalerweise reagiert das Fettgewebe sehr träge mit einer Lipolyse und einem FFS-Anstieg auf endogene oder exogene STH-Erhöhung. Hier erreichten die freien Fettsäuren schon 20-40 Min. nach dem höchsten STH-Wert ihr Maximum. Aus der Literatur ist bekannt, daß die Gabe von Wachstumshormon erst vier bis sechs Stunden später zum An-

stieg der freien Fettsäuren führt (4, 34, 42, 51, 53, 72, 73, 94, 99, 103).

Aufgrund dieser Überlegungen ist deshalb der rasche STH- und FFS-Anstieg nach Intralipid[®]-Gabe am ehesten mit einer Fremdkörperreaktion und einer damit verbundenen Adrenalin-Ausschüttung zu erklären. Diese Fremdkörperreaktion könnte dadurch zustande kommen, daß durch das als Bolus applizierte Intralipid[®] die Kapazität der die Lipide transportierenden Proteine und die Aufnahmekapazität der peripheren Gewebe für exogenes Fett überschritten wird. Diese Überlegung wird gestützt durch die Tatsache, daß schon unter der Injektion ca. 25% der Intralipid[®]-Dosis aus der Blutbahn wieder verschwanden. Wichtig ist hierbei die Frage nach der gegebenen Fettmenge in der Zeiteinheit. Appliziert wurden 0,1 g/kg KG in fünf bis zehn Minuten. Diese Dosis lag weit unterhalb der zur parenteralen Ernährung empfohlenen Tagesmenge von 25 - 50 g. Stündlich sollten dabei nicht mehr als fünf bis sechs Gramm zugeführt werden. Da aber in einem kurzen Zeitraum von maximal zehn Minuten ca. sieben Gramm Fett gegeben wurden, kam es hier möglicherweise zum Überschreiten der Transportkapazität der Trägerproteine, was zu dem 25%igen Verlust der applizierten Dosis in wenigen Minuten führte. Hierdurch könnte dann die Fremdkörperreaktion ausgelöst worden sein.

Für diese Fremdkörperreaktion spricht auch die Beobachtung einer fehlenden STH-Inkretionssteigerung nach intravenöser Gabe des kolloidal gelösten Farbstoffes Evans blue, der ca. 30 Min. vor der Fettgabe zur Bestimmung des Plasmavolumens injiziert worden war.

d) Bestimmung der absoluten STH-Sekretion nach
Suppression bzw. Stimulation-----

Die nach Glukose und Fettgabe gebildeten STH-Mengen wurden aus den Flächenintegralen der beiden Untersuchungsabschnitte (Phase I: 0 bis 150 Min. und Phase II: 151 bis 250 Min.) errechnet und dann für einen Zeitraum von 24 Stunden geschätzt. Entsprechend dem Vorgehen von GLICK et al. (30) wurden die in der Zeiteinheit gemessenen STH-Bildungsraten (ng/min/m^2) mit dem Volumen des korrigierten sogenannten "Thiocyanatraumes" multipliziert. Der Thiocyanatraum entspricht in etwa dem extrazellulären Volumen des Körpers, das ca. 18 - 20% ausmacht. Hierbei wird angenommen, daß in diesem Compartment die STH-Konzentration gleich war wie im Plasmavolumen. Bei diesem Vorgehen zeigte sich, daß durch Faktoren, die die STH-Sekretion supprimierten (Hyperglykämie, FFS-Anstieg) oder stimulierten (Hypoglykämie, Intralipid-Gabe) sehr variable STH-Mengen von der Hypophyse in die Blutbahn abgegeben wurden.

So wurde bei den Normolipoproteinämikern mit STH-Typ A im Stadium der STH-Suppression aus den Daten der Phase I auf den Tag umgerechnet eine STH-Menge von 0,5 - 1,15 mg gebildet (Tab. XIV). In Phase II, das heißt im Stadium der STH-Stimulation durch den vorangegangenen i.v. GTT wären es pro Tag 3,1 mg und durch die zusätzliche Intralipid[®]-Gabe 4,46 mg.

Bei Normolipoproteinämikern mit paradoxer STH-Inkretion (K I, STH-Typ B) errechnete sich nach alleiniger Glukosegabe in Phase I eine STH-Bildung von 4,92 mg/die, die größer als in Phase II (2,88 mg/die) war. Bei den NLP-Probanden mit STH-Typ B kam es nach der Intralipid[®]-Gabe noch zusätzlich zu einer überschießenden STH-Ausschüttung. Die täglich gebildete STH-Menge wurde hier in Phase I auf 3,47 mg/die, in Phase II auf 5,47 mg/die geschätzt (K II, B).

Tab. 14

Kollektiv	STH-TYP A		STH-TYP B	
	Phase I	Phase II	Phase I	Phase II
	mg		mg	
I	$0,5 \pm 0,36$	$3,1 \pm 1,8$	$4,92 \pm 2,57$	$2,88 \pm 1,74$
II	$1,15 \pm 1,57$	$4,46 \pm 5,76$	$3,47 \pm 2,0$	$5,47 \pm 6,0$
III	$1,69 \pm 1,5$	$4,36 \pm 5,22$	$1,58 \pm 1,80$	$1,71 \pm 1,9$
IV	$2,20 \pm 2,4$	$3,55 \pm 0,58$		
V	$1,71 \pm 1,47$	$2,02 \pm 0,97$		

STH-Mengen pro 24 Std. geschätzt aus der Bildungsrate (ng/min/m^2) und aus dem Volumen der Extracellulärflüssigkeit.

Bei den Hyperlipoproteinämikern mit STH-Typ A wurden in Phase I ca. 1,69 mg/die, nach der der Glukosegabe folgenden Fettgabe etwa 4,36 mg STH pro Tag gebildet. Bei den HLP-Probanden mit paradoxer STH-Bildung war in beiden Phasen die STH-Menge mit 1,58 bzw. 1,71 mg/die identisch. Auch bei Normo- (K IV)- und Hyperlipoproteinämikern (K V), die ausschließlich Intralipid erhalten hatten, kam es zu einer vermehrten STH-Ausschüttung. Die täglich gebildete STH-Menge wurde bei den NLP in der Vorphase auf 2,20 mg/die, nach Intralipid-Gabe auf 3,55 mg/die und bei den HLP auf 1,71 bzw. 2,02 mg/die geschätzt.

Die hier ermittelten Raten für die tägliche STH-Sekretion stimmen weitgehend mit Angaben anderer Autoren überein, die den STH-Umsatz aus der mobilen STH-Menge in der EZF und aus der Umsatzgeschwindigkeit von endogenem oder radioaktiv markiertem exogenen STH unter Ruhebedingungen bestimmten (14, 19, 29, 43, 44, 64, 79, 92, 93).

Bei einer Halbwertszeit von 20 - 25 Min. betrug die mittlere Umsatzrate $k = 2,8\%$ (30). Bei einer durchschnittlichen STH-Basalkonzentration von 2 ng/ml, einem Verteilungsvolumen von 15% wurde hieraus eine STH-Umsatzrate von 0,5 bis 0,8 mg/die errechnet. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß das von diesen Autoren angegebene Verteilungsvolumen mit 8 - 15% des Körpergewichtes weit unter demjenigen des physiologischen Extrazellulärraumes lag, das hier mit 18 - 22% angesetzt worden war (61).

Der gleiche Einwand trifft auch auf die Daten von SRIVASTAVA et al. (92) zu, die eine STH-Bildungsrate von 81 ng/min angaben, hierfür aber nur ein Verteilungsvolumen von 8,3% des Körpergewichtes zugrundelegten. Die STH-Sekretion ist auch in den einzelnen Lebensabschnitten verschieden groß; nach CORNBLETH et al. (14) werden bei Säuglingen etwa 4,2 mg STH/die gebildet. Die STH-Sekretion wird ferner durch verschiedene Faktoren - Nahrungsaufnahme, Fasten, Arbeit und Stress - beeinflusst.

Unter Berücksichtigung all dieser Tatsachen dürfte die täglich gebildete STH-Menge wesentlich größer als nur 0,5 mg sein, sie dürfte zwischen drei und fünf mg pro Tag liegen (30,43, 64, 79)

e) Wechselwirkungen zwischen Insulin und STH im Fett- und Kohlenhydrathaushalt-----

Die Mobilisation der freien Fettsäuren nach Fettgabe wurde, wie dargelegt, mit einer Fremdkörperreaktion und einer dadurch bedingten Katecholaminausschüttung erklärt. Da der Grad der Lipolyse jedoch nicht nur von der Höhe der Katecholamine, sondern auch von der Höhe des Insulins beeinflusst werden kann, war zu untersuchen, ob die nach Fettgabe beobachtete Lipolyse auch durch eine Senkung der Insulinkonzentration gesteigert wurde. Es war weiter zu fragen, ob die Konzentrationen der freien Fettsäuren, des Blutzuckers, der Triglyzeride und der prä- β -Lipoproteine positiv oder negativ mit den Konzentrationen dieser beiden Hormone - Insulin und STH - korrelierten.

Die i.v.Glukosegabe führte zur bekannten raschen Ausschüttung des Insulins, dessen Maximum nach zwei bis drei Minuten erreicht wurde. Zwischen NLP und HLP bestanden deutliche Unterschiede in der Insulinsekretion. Die NLP zeigten nach Glukose eine einzeitige Insulinausschüttung und nach Erreichen des Maximums einen biphasischen Abstrom des Insulins. Der Ausgangswert wurde innerhalb von 90 Min. wieder erreicht bzw. unterschritten. Bei Probanden mit HLP-Typ IV und sehr hohen Triglyzeridkonzentrationen fand sich eine zweizeitige Insulinausschüttung. Nach der initial raschen Entspeicherung der β -Zellen setzte eine Insulinsekretionsstarre ein, die fast über 90 Min. anhielt.

Die Erhöhung der Blutzuckerkonzentration und der Anstieg des Insulins bewirkten sowohl bei Probanden mit physiologi-

scher (STH-Typ A) als auch mit paradoxer (STH-Typ B) STH-Inkretion eine Senkung der FFS. Dies ist ein sinnvoller Mechanismus. Zum Zeitpunkt der Glukoseerhöhung ist der Organismus primär auf Verbrennung von Kohlenhydraten und erst sekundär auf eine Verstoffwechselung von Fettsäuren eingestellt. Auf den Fettstoffwechsel hatte die Blutzuckererhöhung noch zusätzliche Effekte: Bei NLP kam es neben der Senkung der FFS auch zu einer solchen der Triglyzeride, des Cholesterins und zu einer verminderten Bildung von prä- β -Lipoproteinen. Durch die Glukosegabe wird wahrscheinlich die endogene TG-Synthese herabgesetzt und die TG werden gleichzeitig in geringerer Menge als endogene prä- β -Lipoproteine aus der Leber abgegeben.

Wichtig erscheint der Befund, daß bei STH-Typ B nach Glukosegabe und dabei vermehrter Insulinbildung es trotz der überschießenden paradoxen STH-Inkretion nicht zur Aktivierung der Lipolyse kam. RABEN u. HOLLENBERG (72) haben gezeigt, daß nach Wachstumshormongabe in Gegenwart hoher Blutzucker- und Insulinkonzentrationen die freien Fettsäuren im Blutserum nicht ansteigen. Dieser Befund wurde 1970 von CHENG (12) bestätigt. Insulin hebt den lipolytischen Effekt des Wachstumshormons auf.

Wie RABINOWITZ et al. (74) gezeigt haben, schwächt das Wachstumshormon die Wirkung von Insulin auf den Glukose-transport ab. Es wurde deshalb untersucht, ob bei den Probanden mit paradoxer STH-Inkretion im Vergleich zu denen mit physiologischer STH-Sekretion Unterschiede im Glukoseabstrom bestanden. Als Maß hierfür wurde der Insulin-Glukose-Index gebildet, der die Insulinmenge in mE/min angibt, die für den Abstrom von 1 g Glukose/min aus dem Extra- in den Intrazellularraum erforderlich ist. Dieser quantifizierte Insulin-Glukose-Index entspricht in etwa dem SELTZER-Index. Wie aus Tabelle XV hervorgeht, waren diese Indices nach Glukose-

Tab.15

Kollektiv	STH-TYP A		STH-TYP B	
	i.v. GTT	151-250 min	i.v. GTT	151-250 min
KI NLP	26	27	24	25
KII NLP KIII HLP	i.v. GTT	i.v. Intralipid	i.v. GTT	i.v. Intralipid
	36	36	29	32
	36	29	54	40

Insulin : Glucose-Index in mE / g bei NLP und HLP nach einem i.v. GTT allein bzw. bei nachfolgender Intralipidgabe.

gabe bei den Normalpersonen mit STH-Typ A und STH-Typ B in Phase I wie auch in Phase II identisch. Die paradoxe STH-Inkretion führte nicht dazu, daß für den Transport von Glukose in den Extrazellularraum eine größere Insulinmenge benötigt wurde. Die gleiche Aussage trifft auch für das Kontrollkollektiv (K II) zu, das neben Glukose auch noch Intralipid[®] erhalten hatte. Im Vergleich hierzu nahm bei den hyperlipoproteinämischen Probanden mit STH-Typ A nach Intralipid[®]-Gabe der SELTZER-Index sogar von 36 auf 29 ab. Bei HLP-Probanden mit STH-Typ B und den höchsten Triglyzeridkonzentrationen war hingegen sowohl nach Glukose als auch nach Fettgabe der Insulin-Glukose-Index deutlich höher als bei den NLP (K I und K II) und bei den HLP (K III mit STH-Typ A).

Dieser Anstieg des Index spricht für einen abgeschwächten Glukosetransport sowohl in Phase I als auch in Phase II. Während bei diesem Kollektiv (K III, Typ B) nach Fettgabe in Phase II die Insulinmenge um ca. 50% absank, betrug die Abnahme des SELTZER-Index nur ca. 30%. Es muß deshalb auch für diesen Zeitraum eine Hemmung des Glukosetransportes vermutet werden.

Eine weitere Ursache der Abschwächung des Glukosetransportes könnte auf einer Erhöhung der FFS-Konzentration beruhen. Für eine Hemmung des Glukosetransportes durch die freien Fettsäuren sprechen Untersuchungen von SCHALCH et al. (83), die nachwiesen, daß nach kombinierter Glukose- und Kornölgabe der Glukoseabstrom trotz der dabei aufgetretenen eindeutig höheren Insulinbildungsrate von $2352 \mu\text{E}/\text{ml}/\text{min}$ weit langsamer war als nach einer alleinigen Glukosegabe, bei der nur $1879 \mu\text{E}/\text{ml}/\text{min}$ Insulin gebildet wurden. Diese Hemmung des Glukosetransportes trotz hoher Insulinwerte wurde von diesen Autoren mit dem höheren Anstieg der freien Fettsäuren nach der kombinierten Kornöl- und Glukoseapplikation erklärt.

Bei den hier untersuchten HLP-Probanden mit höherem Insulin-Glukose-Index konnten erhöhte FFS-Konzentrationen als Ursache des gestörten Glukosetransportes ausgeschlossen werden. Intralipid[®] führte bei diesen Probanden zu keiner vermehrten Insulinbildung. SCHALCH et al.(83) sowie KISSING et al.(49) fanden nach oraler bzw. parenteraler Gabe von Kornöl oder von Intralipid[®] eine gesteigerte Insulininkretion. Nach Fettgabe sahen wir vielmehr eine geringe Senkung der Insulinkonzentration, ein Befund, der aber statistisch nicht signifikant war. Mit einer Abnahme der Insulinkonzentration nach Fettgabe wäre eine Steigerung der Lipolyse zu erklären gewesen, da - wie dargelegt - dann der antilipolytische Effekt des Insulins fortfällt.

f) Verhalten des Triglyzeridabstromes (Intralipid[®])
bei NLP und HLP-----

Das gegensinnige Verhalten von STH und Insulin sowie von FFS und Glukose ist ein sinnvoller Mechanismus im Stoffwechselgeschehen (65, 99). Bei Überwiegen der Kohlenhydratverwertung wird weniger Fett verbrannt. Dies zeigte sich in dieser Untersuchungsreihe nach der Glukosegabe an

- a) der Abnahme der FFS,
- b) der Senkung der Triglyzeride und des Cholesterins und
- c) einer Senkung der prä- β -Lipoproteine, die über mehrere Stunden erniedrigt waren.

Die Wechselwirkungen von Kohlenhydraten und Fetten im Stoffwechsel konnten auch am Verhalten des Abstromes des parenteral applizierten Fettes aufgezeigt werden. Wurde ausschließlich Intralipid[®] injiziert, dann strömte es mit einer Rate von 2,6% aus der Blutbahn ab. Wurde hingegen vor der Fettinfusion noch i.v.Glukose gegeben, dann war die Eliminationsrate des applizierten Fettes mit 1,7% eindeutig herabgesetzt. Die gegenseitige Beeinflussung von Fett und Koh-

lenhydraten wurde auch von SCHALCH et al. beschrieben, als sie zuerst Fett und dann Kohlenhydrate gaben. Wurde Kornöl vier bis fünf Stunden vor einem i.v.GTT verabfolgt, dann sank die Glukoseeliminationsrate von 2,74%/min (entsprechend der Kontrollperiode ohne Kornöl) auf 1,75%/min ab.

Beide Untersuchungen - die eigenen und die von SCHALCH et al. (83) - zeigen, daß : Glukose zuerst gegeben, den Fettabstrom und umgekehrt Fett zuerst verabreicht, den Glukoseabstrom verzögert.

Diese Wechselwirkungen von Glukose und Fett auf deren Eliminationsraten erfordern auch eine Diskussion des Lipidabstromes bei den hier untersuchten Normo- und Hyperlipoproteinämikern. Dabei soll noch einmal darauf eingegangen werden, ob die beobachtete STH-Inkretion nach Intralipid⁽⁶⁾ mit der dadurch bedingten raschen Erhöhung der Triglyzeride bzw. mit deren Konversion zu endogenen Triglyzeriden zusammenhängen konnte.

Hier wurde der Fett-Toleranztest (10, 37, 38, 77) in einer modifizierten Form angewendet: Die Triglyzeridkonzentration wurde enzymatisch und nicht - wie von den anderen Autoren - nephelometrisch gemessen. Die Lipide wurden mit Hilfe der Lipidelektrophorese in Chylomikronen, β -, α - und in prä- β -Lipoproteine aufgetrennt. Für die Triglyzeride und für die Chylomikronen wurden aus dem exponentiellen Abfall die Halbwertszeit und die Abstromraten berechnet. Aus dem Produkt von Plasmavolumen und Δ TG bzw. Δ -Chylomikronenkonzentration wurden deren Mengen und bei bekannter Eliminationsrate der absolute Abstrom der zugeführten Triglyzeride in mg/min bestimmt. Nach der Intralipid⁽⁶⁾-Infusion verschwanden bis zu 25% der applizierten Dosis und zwar unabhängig davon, ob es sich um Normo- oder Hyperlipoproteinämiker handelte. Nach diesem initialen Verlust war der Abstrom der Chylomikronen und der Triglyzeride zwischen den HLP und NLP verschieden.

Die tatsächliche Abstromrate der zugeführten Triglyzeride konnte nur aus dem Schwund der Chylomikronen ermittelt werden. Dieser war größer als die Elimination der Triglyzeride. Dies hängt damit zusammen, daß sowohl bei NLP als auch bei HLP die exogen zugeführten Triglyzeride rasch in der Leber zu endogenen Triglyzeriden konvertiert und in Form von prä- β -Lipoproteinen wieder in den Kreislauf abgegeben werden. Bei ausschließlicher Messung der Triglyzeride, deren Konzentration durch den Rückstrom beeinflusst wird, wird dann die Abstromrate im Vergleich zu der der exogen zugeführten Chylomikronen zu klein bestimmt. Chylomikronen kehren nicht in die Blutbahn zurück.

Bei Probanden mit Hyperlipoproteinämie war der Chylomikronen- und Triglyzeridabstrom langsamer als bei den Normolipoproteinämikern. Trotz dieser verzögerten Elimination fand sich bei den HLP jedoch eine vermehrte Bildung von prä- β -Lipoproteinen. Aus beiden Vorgängen - dem verminderten Abstrom und der vermehrten prä- β -Lipoproteinbildung - wird der Aufstau der prä- β -Lipoproteine im Blutkreislauf beim HLP-Typ IV erklärt. Auf die STH-Inkretion hat der langsame Abstrom der Chylomikronen bis zur 90. Minute nach der Fettinfusion keinen Einfluß. Das trifft auch für den sehr langsamen und verzögerten Anstieg der prä- β -Lipoproteine zu.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 36 Normo- und 36 Hyperlipoproteinämikern wurden die Basalwerte des Wachstumshormons bestimmt. Es zeigte sich eine Tendenz zur verminderten STH-Inkretion, einmal mit Anstieg der Triglyzeride, zum anderen mit Zunahme des Körpergewichtes. Während die STH-Basalwerte negativ zur Hypertriglyzeridämie und zum Körpergewicht korrelierten, ergab sich eine positive Korrelation von Glukose und freien Fettsäuren zum Körpergewicht.

Die STH-Inkretion wurde bei 58% der normo- und bei 65% der hyperlipoproteinhämischen Probanden durch i.v. Glukosegabe supprimiert. Bei den übrigen Probanden kam es zu einer vorzeitigen STH-Sekretion, die als paradox bezeichnet wurde. Für die Beurteilung des Effektes einer raschen Triglyzerid-erhöhung auf die STH-Sekretion wurden die Probanden nach normaler (STH-Typ A) und paradoxer (STH-Typ B) STH-Bildung eingeteilt.

Auf den Fettstoffwechsel hatte eine zweizeitige Glukose- und Fettgabe gegensinnige Auswirkungen: i.v. Glukose führte zu einer Senkung der freien Fettsäuren, der Triglyzeride, des Cholesterins und der prä- β -Lipoproteine. Durch die Fettgabe wurde die Neutralfettkonzentration kurzfristig erhöht. Der Fettabstrom war bei NLP nach vorheriger Glukosegabe langsamer als nach alleiniger i.v. Fettgabe. Ferner verschwand bei NLP exogen zugeführtes Fett rascher aus der Blutbahn als bei HLP. Bei letzteren war die prä- β -Lipoproteinbildung größer als bei NLP. Hierdurch wird im Zusammenhang mit dem verzögerten Triglyzeridabstrom das Symptom: Hypertriglyzeridämie mitbedingt.

Die kurzfristigen Veränderungen, das heißt der Anstieg von STH und FFS nach Fettgabe, führten zu keiner Behinderung des Glukosetransportes. Die Bildungsraten von Insulin waren nach Glukosegabe bei Normolipoproteinämikern niedriger als bei Hyperlipoproteinämikern, die ein erhebliches Übergewicht und sehr hohe Triglyzeridkonzentrationen aufwiesen. Der

Glukosetransport war dann behindert, wie der hohe SELTZER-Index zeigte.

Die rasche Erhöhung der Neutralfette im Serum führte bei allen Normo- und bei den meisten Hyperlipoproteinämikern zu einer initialen Steigerung der STH-Sekretion. Dieser Befund steht im Gegensatz zu allen bisherigen Beobachtungen. Die vermehrte STH-Ausschüttung war von einem frühzeitigen Anstieg der freien Fettsäuren gefolgt. Sowohl die STH-Ausschüttung als auch die FFS-Mobilisation kamen wahrscheinlich durch eine vermehrte Adrenalinausschüttung - Folge einer durch die Fettgabe ausgelösten Fremdkörperreaktion - zustande. Subjektive Symptome einer derartigen Fremdkörperreaktion wurden bei den hier untersuchten Personen allerdings nicht beobachtet.

Die Triglyzeride selbst haben somit keinen Einfluß auf die STH-Inkretion, auch dürfte andererseits das Wachstumshormon keine wesentliche Rolle bei der Entstehung einer Hyperlipoproteinämie spielen.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAMS, R.L., M.L.PARKER, S.BLANCO, S.REICHLIN,
W.H.DAUGHADAY
Hypothalamic regulation of growth hormone secretion.
Endocrinology 78 (1966), 605
2. ALOIA, J.F., J.ZANZI, St.H.COHN
Absence of an effect of chronic administration
of growth hormone on serum lipids.
Metabolism 24 (1975), 795
3. AZIZI, F., W.P.CASTELLI, M.S.RABEN, M.H.MITCHELL
Effect of growth hormone on plasma triglyceride in
man.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 143 (1973), 1187
4. BECK, J.C., MCGARRY, E.E., I.DYRENFURTH, E.H.VENNING
Metabolic effect of human and monkey growth hormone
in man.
Science 125 (1957), 884
5. BECK, P., J.H.T.KOUMANS, Ch.A.WINTERLING, M.F.STEIN,
W.H.DAUGHADAY, D.M.KIPNIS
Studies of insulin and growth hormone secretion in
human obesity.
J.Lab.clin.Med. 64 (1964), 654
6. BECKER, M.D., G.D.COOK, A.D.WRIGHT
Paradoxical elevation of growth hormone in
active chronic hepatitis.
Lancet II (1969), 1035
7. BLACKARD, W.G., S.A.HEIDINGSFELDER
Adrenergic receptor control mechanism for growth
hormone secretion.
J.clin.Invest. 47 (1968), 1407

8. BLACKARD, W.G., C.T. BOYLEN, T.C. HINSON, N.C. NELSON
Effect of lipid and ketone infusions on insulin-induced growth hormone elevation in rhesus monkeys.
Endocrinology 85 (1969), 1180
9. BLACKARD, W.G., E.W. HULL, S.A. LOPEZ
Effect of lipids on growth hormone secretion in man.
J.clin.Invest. 50 (1971), 1439
10. BOBERG, J., L.A. CARLSON, D. HALLBERG
Application of a new intravenous fat tolerance test in the study of hypertriglyceridemia in man.
J.Atheroscler.Res. 9 (1969), 159
11. BRAZEAU, P., W.V. BURGER, N.L. BUTCHER, J.R. GUILLEMIN,
Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone.
Science 179 (1973), 77
12. CHENG, J.S., N. KALANT
Effects of insulin and growth hormone on the flux rates of plasma glucose and plasma free fatty acids in man.
J.clin.Endocrinol. 31 (1970), 647
13. COPINCHI, G., L.C. WEGIENKA, S. HANE, P.H. FORSHAM
Effect of arginine on serum levels of insulin and growth hormone in obese subjects.
Metabolism 16 (1967), 485
14. CORNBLATH, M., M.L. PARKER, S.H. REISNER, A.E. FORBES, W.H. DAUGHADAY
Secretion and metabolism of growth hormone in pre-mature and full-term infants.
J.clin.Endocrinol. 25 (1965), 209

15. CZERNICHOW, P., R. RAPPAPORT, M. BAILLY du BOIS
Plasma growth hormone (GH) variations during sleep
in normal and sick children.
Second international symposium on growth hormone.
Abstracts, Milan (1971), 55
16. DAUGHADAY, W. H.
Hormonal regulation of growth by somatomedin and
other tissue growth factors.
Clin. Endocrinol. Metab. 6 (1), (1977), 177
17. DAY, J. L.
The metabolic consequences of adrenergic blockade.
A review.
Metabolism 24 (1975), 937
18. DITSCHUNEIT, H., E. PETRUZZI, J. D. FAULHABER, K. E. SCHRÖDER,
S. RAPTIS
Der Einfluß körperlicher Belastung auf die Lipolyse bei
Fettsüchtigen und potentiellen Diabetikern.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74 (1968), 941
19. DOMINGUEZ, J. M., O. H. PEARSON
Immunologic measurement of growth hormone in human sera.
J. clin. Endocrinol. Metab. 22 (1962), 865
20. DUNCOMBE, W. G.
The colorimetric micro-determination of non-esterified
fatty acids in plasma.
Clin. Chim. Acta 9 (1964), 122
21. EASTMAN, C. L., L. LAZARUS
Comparison of growth hormone secretion during sleep
and provocative tests of growth hormone release.
Second international symposium on growth hormone.
Abstracts, Milan (1971), 54

22. EGGSTEIN, M.

Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. II. Mitteilung.

Klin. Wschr. 44 (1966), 267

23. FINEBERG, S.E., A.A. HORLAND, T.J. MERIMEE

Free fatty acid concentrations and growth hormone secretion in man.

Metabolism 21 (1972), 491

24. FREDRICKSON, D.S., R.J. LEVY, R.S. LESS

Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanism and disorders.

New Engl. J. Med. 276 (1967), 34

25. FRIEDMAN, M., S.O. BYERS, R.H. ROSEMAN, C.H. LI, R. NEUMAN

Effect of subacute administration of human growth hormone on various serum lipid and hormone levels of hypercholesterolemic and normocholesterolemic subjects.

Metabolism 23 (1974), 905

26. GEHRMANN, J.

Untersuchungen zur sekundären Schwangerschafts-Hyperlipoproteinämie und deren Pathogenese in Gravität und Puerperium.

Inaug. Diss. FU Berlin, 1975

27. GERICH, J.

On the causes and consequences of abnormal glucagon secretion in human diabetes mellitus.

in: Glucagon: its role in physiology and clinical medicine, P.P. Foa, J.S. BAJAJ, N.L. Foa

Springer, New-York-Heidelberg-Berlin 1977, 617

28. GESER, C.A., K. SCHULTIS, H.J. GERLACH

The influence of different carbohydrates on human growth hormone secretion during a surgical stress.

Second international symposium on growth hormone. Abstracts, Milan, 1971, 51

29. GLICK, S.M., J. ROTH, E.T. LONERGAN
Survival of endogenous human growth hormone in plasma.
J.clin.Endocrinol.Metab. 24 (1964), 501
30. GLICK, S.M., J. ROTH, R.S. YALOW, S.A. BERSON
The regulation of growth hormone secretion.
Rec.Progr.Horm.Res. 21 (1965), 241
31. GREENWOOD, F.C., J. LANDON
Growth hormone secretion in response to stress in man.
Nature 210 (1966), 540
32. GREENWOOD, F.C., J. LANDON, T.C.B. STAMP
The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin. I. In control subjects.
J.clin.Invest. 45 (1966), 429
33. GRETEN, H., D. SEIDEL, B. WALTER, J. KOLBE
Die Lipoproteinelektrophorese zur Diagnose der Hyperlipoproteinämien.
Dtsch.med.Wschr. 34 (1970), 1716
34. GRUNT, J.A., J.F. CRIGLER, D. SLONE, J.S. SOELDNER
Changes in serum insulin, blood sugar, and free fatty acid levels four hours after administration of human growth hormone to fasting children with short stature.
Yale J.Biol.Med. 40 (1967), 68
35. GUILLEMIN, W., J. GERICH
Somatostatin: physiologic and clinical significance.
Ann.Rev.Med. 27 (1976), 379
36. HANSEN, A.P.
The effect of intravenous infusion of lipids on the exercise-induced serum growth hormone rise in normals and juvenile diabetics.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 28 (1971), 207

37. HANSEN, W., N. ZÖLLNER
Der i.v.-Fett-Toleranztest - eine einfache Modifikation und Ergebnisse nach Belastung mit Äthanol.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 78 (1972), 1332
38. HANSEN, W.
Fettoleranz und Lipoproteinlipasen bei Normalpersonen und Hypertriglyzeridämiepatienten.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 79 (1973), 1276
39. HARTOG, M., R.J.HAVEL, G.COPINCHI, J.M.EARLL, B.C.RITCHIE
The relationship between changes in serum levels of growth hormone and mobilisation of fat during exercise in man.
Quart.J.exp.Physiol. 52 (1967), 86
40. HAVEL, R.J.
Conversion of plasma free fatty acids into triglycerides of plasma lipoprotein fraction in man.
Metabolism 10 (1961), 1031
41. HELGE, H., B.WEBER, H.-J.QUABBE
Growth hormone release and venepuncture.
Lancet I (1969), 204
42. HENNEMAN, D.H., P.H.HENNEMAN
Effect of human growth hormone on blood and urinary levels of carbohydrate and fat metabolites in hypopituitarism, obesity and mild diabetes mellitus.
Acta physiol.scand.Suppl. 51 (1960), 239
43. HUNTER, W.M., F.C.GREENWOOD
Studies on the secretion of human pituitary growth hormone.
Brit.med.J. 1964 I, 804
44. ILLIG, R., M.ZACHMANN, A.PRADER
Menschliches Wachstumshormon.
Klin.Wschr. 47 (1969), 117

45. IRIE,M., M.SAKUMA, T.TSUSHIMA, F.MATSUZAKI,
K.SHIZUME, K.NAKAO
Effect of acute glucose infusion on plasma concentrations of human growth hormone (HGH).
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 125 (1967), 1314
46. JACKSON,D., D.B.GRANT, B.E.CLAYTON
A simple test of growth hormone secretion in children.
Lancet II,(1968), 373
47. JOB,J.C., P.C.SIZONENKO
Serum growth hormone (GH) in oral glucose test (OGT) in children - comparison with insulin and arginine stimulation tests.
Second international symposium on growth hormone. Abstracts, Milan, (1971), 46
48. JURAND,J.,M.F.OLIVER
Effect of human growth hormone on fatty acid composition of serum lipids.
Atheroscler. 11 (1970), 141
49. KISSING,J., S.RAPTIS, L.v.BERGER, E.F.PFEIFFER
Action of oral and intravenous fat on insulin secretion in man.
Acta endocrinol.(Kbh.) Suppl.173 (1973), 124
50. KNOFF,R.F., J.W.CONN, S.S.FAJANS
Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino acids.
J.clin.Endocrinol. 25 (1965), 1140
51. LARON,Z., Z.M.KARP, M.DUDEK, A.KOWADLO-SILBERGELD, D. HAVEL
A contribution to the fat mobilizing activity of human growth hormone.
Helv.paed.Acta 23 (1968), 37
52. LEE,P.A., R.G.THOMPSON, R.M.BLIZZARD
Relationship of the adrenergic nervous system and growth hormone release in normal adults and children with various growth disorders.
Metabolism 23 (1974), 595

53. Li,C.H., A.TANAKA, B.T.PICKERING
Human pituitary growth hormone VII. in vitro lipolytic activity.
Acta endocrinol. 90 (1964), 155
54. LUCKE,C., S.GLICK
Experimental modification of the sleep-induced peak of HGH secretion.
Second international symposium on growth hormone. Abstracts, Milan ,(1971), 54
55. MASSARA,F.,F.CAMANNI
Plasma human growth hormone levels following the administration of various adrenergic drugs.
Second international symposium on growth hormone. Abstracts, Milan (1971), 53
56. MELANI,F., H.DITSCHUNEIT, K.M.BARTELT, H.FRIEDRICH, E.F.PFEIFFER
Über die radiommunologische Bestimmung von Insulin im Blut.
Klin.Wschr. 43 (1965), 1000
57. MERIMEE,T.J., D.A.LILLICRAP, D.RABINOWITZ
Effect of arginine on serum levels of human growth hormone,
Lancet II, (1965), 668
58. MERIMEE,T.J., P.FELIG, E.MARLISS, S.E.FINEBERG, G.G.CAHILL
Glucose and lipid homoeostasis in the absence of HGH.
J.clin.Invest. 50 (1971), 574
59. MERIMEE,T.J., W.HOLLANDER, S.E.FINEBERG
Studies of hyperlipidemia in the HGH-deficient state.
Metabolism 21 (1972), 1053

60. MOLENAAR, H., D. ROLLER
Die Bestimmung des extrazellulären Wassers beim
Gesunden und Kranken.
J.klin.Med. 136, (1939), 1
61. MOORE, F.D., K.H. OLESEN, J.D. McMURRAY, H.V. PARKER,
M.R. BALL, C.M. BOYDEN
The body cell mass and its supporting environment.
W.B. Saunders Company, Philadelphia-London (1963)
62. MUGGEO, M., D. FEDELE, A. TIENGO, G. CREPALDI
Growth hormone secretion in primary endogenous hyper-
triglyceridemia.
Horm. Metab. Res. 5 (1973), 224
63. MUGGEO, M., A. TIENGO, D. FEDELE, G. CREPALDI
The influence of plasma triglycerides on human
growth hormone response to arginine and insulin:
a study in hyperlipemics and normal subjects.
Horm. Metab. Res. 7 (1975), 367
64. PARKER, M.L., R.D. UTIGER, W.H. DAUGHADAY
Studies on human growth hormone. II. The physiological
disposition and metabolic fate of growth hormone in man.
J.clin. Invest. 41 (1962), 262
65. PAUL, P., B. ISSEKUTZ jr., H.J. MILLER
Interrelationship of free fatty acids and glucose
metabolism in the dog.
J. Physiol. 211 (1966), 1313
66. PEZOLD, F.A.
Einführung in die Problematik der parenteralen totalen
Ernährung.
Akad. ärztl. Fortb. Berlin, März 1966, Dtsch. KABI, München
67. PIMSTONE, B., G. BARBEZAT, J.D.L. HANSEN, P. MURRAY
Growth hormone and protein-calorie malnutrition.
Lancet II, (1967) 1333

68. QUABBE, H.-J., H. HELGE
Verhalten der STH-Sekretion bei der Fettsucht.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 73 (1967), 389
69. QUABBE, H.-J., H. HELGE, S. KUBICKI
Nocturnal growth hormone secretion: Correlation
with sleeping EEG in adults and pattern in children
and adolescents with non-pituitary dwarfism, over-
growth and with obesity.
Acta endocrinol. 67 (1971), 767
70. QUABBE, H.-J., H. J. BRATZKE, U. SIEGERS, K. ELBAN
Studies on the relationship between plasma free
fatty acids and growth hormone secretion in man.
J. clin. Invest. 51 (1972), 2388
71. QUABBE, H.-J.
Diabetes mellitus.
Ärztl. Praxis 1976, 1278
72. RABEN, M.S., C. H. HOLLENBERG
Effect of growth hormone on plasma free fatty acids.
J. clin. Invest. 38 (1959), 484
73. RABEN, M.S.
Growth hormone. 1. Physiologic aspects. 2. Clinical
use of human growth hormone.
New Engl. J. Med. 266 (1962), 31 u. 82
74. RABINOWITZ, D., G. A. KLASSEN, K. L. ZIERLER
Effect of human growth hormone on muscle and adipose
tissue metabolism in the forearm of man.
J. clin. Invest. 44 (1965), 51
75. RAPTIS, S., K. E. SCHRÖDER, J. KISSING, G. ROTHENBUCHER,
E. F. PFEIFFER
Modification of basal and arginine-induced growth
hormone secretion by concomitant fat administration.
Acta endocrinol. (Kbh) Suppl. 173 (1973), 97

76. REYNAERT, R., S. MARCUS, M. De PAEPE, G. PEETERS
Influences of stress, age and sex on serum growth hormone and free fatty acid levels in cattle.
Horm. Metab. Res. 8 (1976), 109
77. ROESSNER, S.
Studies on the intravenous fat tolerance test. Methodical, experimental and clinical experiences with Intralipid.[®]
Acta Med. Scand., Suppl. 564 (1974)
78. ROTH, J., S. M. GLICK, R. S. YALOW, S. A. BERSON
Hypoglycemia: A potent stimulus to secretion of growth hormone.
Science 140 (1963 a), 987
79. ROTH, J., S. M. GLICK, R. S. YALOW, S. A. BERSON
Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modifications.
Metabolism 12 (1963 b), 577
80. SAMAAAN, N. A., R. M. FREEMAN
Growth hormone levels in severe renal failure.
Metabolism 19 (1970), 102
81. SCANDELLARI, C., S. FREZZATO, A. BRUNETTI, M. LAZZARIN, A. M. DALLA VECCHIA
HGH secretion in hyperlipaemic patients.
Second international symposium on growth hormone. Abstracts, Milan, (1971), 50
82. SCANDELLARI, C., S. FREZZATO, G. ERLE, A. BRUNETTI, M. LAZZARIN
HGH-secretion in primary hyperlipaemics and in lipemias secondary to maturity-onset diabetes.
Rev. Roum. Endocrinol. 4 (1973), 405

83. SCHALCH,D.S., D.M.KIPNIS
The impairment of carbohydrate tolerance by elevated plasma free fatty acids.
J.clin.Invest. 43 (1964), 1283
84. SCHALCH,D.S., M.L.PARKER
A sensitive double antibody immunoassay for human growth hormone in plasma.
Nature 203 (1964), 1141
85. SCHALCH,D.S.
The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man.
J.Lab.Clin.Med. 69 (1967), 256
86. SCHALLY,A.V., E.E.MÜLLER, A.ARIMURA, L.Y.BOWERS, T.SAITO, T.W.REDDING,S.SAWANO, P.PIZZOLATO
Releasing factors in human hypothalamic and neurophysi- cal extracts.
J.clin.Endocrinol. 27 (1967), 755
87. SCHETTLER,G., W.SCHWARTZKOPFF
Klinische Grundlagen der parenteralen Ernährung.
Dtsch.med.Wschr. 52 (1962), 2667
88. SCHIROP,Th., E.BUSCHMANN, F.SORGE
Verhalten der Glucosetoleranz,des Plasma-Insulins und des STH-Spiegels unter exogener Vergiftung.
Akt.Probl.Intensivmed. 2 (1976), 210
89. SCHNURE, J.J., R.L.LIPMAN
Glucose intolerance following growth hormone secretion during sleep.
Second international symposium on growth hormone. Abstracts, Milan, (1971), 56

90. SCHRÖDER, K.E., S.RAPTIS, E.F.PFEIFFER
Insulin-induced changes in blood glucose and HGH
in normal, growth-retarded and obese subjects;
a survey of 328 insulin tolerance tests.
Acta endocrinol. (Kbh.) Suppl.173 (1973), 96
91. SORGE, F., L.A.CASTRO, A.NAGEL, M.KESSEL
Serum glucose, insulin, growth hormone, free fatty
acids and lipids responses to high carbohydrate
and to high fat isocaloric diets in patients with
chronic, non-nephrotic renal failure.
Horm.Metab.Res. 7 (1975), 118
92. SRIVASTAVA, M.C., C.V.TOMPKINS, D.OWENS, P.H.SÖNKSEN,
J.D.N.NABARRO
Studies on the metabolism of human growth hormone
(HGH) in man.
Second international symposium on growth hormone.
Abstracts, Milan (1971), 44
93. THOMPSON, R.G., A.RODRIGUEZ, A.KOWARSKI, R.M.BLIZZARD
Growth hormone: Metabolic clearance rates, integrated
concentrations and production rates in normal adults
and the effect of prednisone.
J.clin.Invest. 51 (1972), 3193
94. TOUBER, J.L.
The relationship of plasma levels of glucose,
free fatty acids, insulin and growth hormone.
Ned.T.Geneesk. 109 (1965), 1180
95. TSUSHIMA, T., M.SAKUMA, M.IRIE
Effects of changes in plasma free fatty acid levels
on secretion of human growth hormone.
Endocrinol.Japon 17 (1970), 369

96. TURNER, M.R., P.J.REEDS, K.A.MUNDAY
Effects of growth hormone and insulin in vitro
on the accumulation and incorporation of amino
acids into diaphragm muscle from intact rabbits.
Second international symposium on growth hormone.
Abstracts, Milan, (1971), 39
97. VIGNERI, R., R.D'AGATA, D.PAPALIA, P.POLOSA
Release of growth hormone in man at different ages
in relation to sleep-waking cycles.
Second international symposium on growth hormone.
Abstracts, Milan, (1971), 55
98. WATSON, D.
A simple method for the determination of serum
cholesterol.
Clin.Chim.Acta 5 (1960), 637
99. WEIL, R.
Growth hormone and intermediary metabolism. I: The
hormonal effect on the metabolism of fat and carbo-
hydrate.
Acta endocrinol. Suppl. 98 (1965)
100. WERDER, K.v., K.SCHWARZ
Regulation der Sekretion von Wachstumshormon beim
Menschen.
Dtsch.med.Wschr. 52/53 (1971), 2012
101. WERDER, K.v.
Menschliches Wachstumshormon, Regulation der Sekretion-
biologische Aktivität - Bedeutung für die Klinik.
Ärztl.Praxis 1974, 1683
102. WYK, van, J.J., L.E.UNDERWOOD, R.L.HINTZ, D.R.CLEMMONS,
S.J.VOINA, R.P.WEAVER
The somatomedins: a family of insulinlike hormones
under growth hormone control.
Rec.Progr.Horm.Res. 30 (1974), 259

103. ZAHND, G.R., J.STEINKE, A.E.RENOLD

Early metabolic effects of human growth hormone.

Proc.Soc.exp.Biol. 105 (1960), 455

Herrn Professor Dr.Wolfgang
S c h w a r t z k o p f f bin
ich für die Überlassung des
Themas und für die sorgfältige
Betreuung der Arbeit sehr zu
Dank verbunden.

LEBENS LAUF

Am 16.2.1942 wurde ich als drittes Kind des Provinzialbaurats Wolfgang Hoffmann und seiner Ehefrau Irmela Hoffmann, geborene Deutschmann, in Breslau geboren.

Nach der Flucht aus Schlesien besuchte ich in Obersdorf und Sigmaringen die Grundschule, anschließend in Stuttgart das humanistische Hölderlingymnasium, das ich 1961 mit dem Abitur verließ.

Im selben Jahr nahm ich in Freiburg/Brsg. das Medizinstudium auf, setzte es in München und Tübingen fort und legte dort im Sommer 1969 das Staatsexamen ab.

Nach fast zweijähriger Medizinalassistentenzeit wurde ich als wissenschaftliche Assistentin im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin angestellt, wo ich zur Zeit noch tätig bin und kurz vor der Facharztanerkennung für Innere Medizin stehe.

